Hofmann-1,6-Eliminierung in der Diazinreihe

Synthese para-disubstituierter Pyrimidin-, Pyrazin- und Pyridazintrimethylammoniumsalze und experimentelle Untersuchung der Eliminierungsprodukte

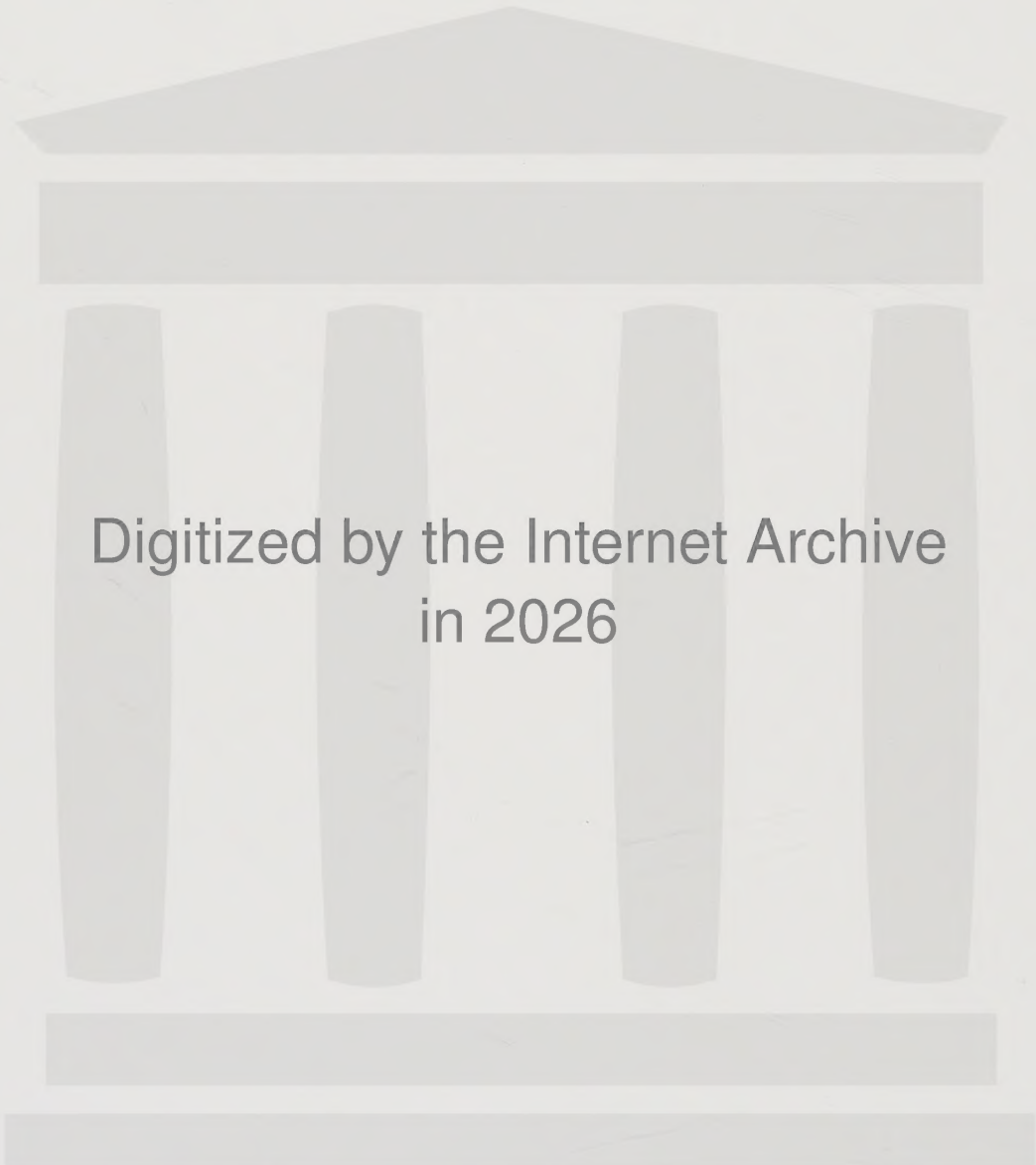
Inauguraldissertation
der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Bern
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von
Urs Gut
von Waltalingen ZH

Von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Grund des Gutachtens von Herrn Prof. Dr. W. Jenny und
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. Nitschmann angenommen

Bern, den 26. April 1973 Der Dekan: sig. Prof. Dr. R. Weber

Hausdruckerei CIBA-GEIGY AG, Basel 1973


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547616_0028

Hofmann-1,6-Eliminierung in der Diazinreihe

Synthese para-disubstituierter Pyrimidin-, Pyrazin- und Pyridazintrimethylammoniumsalze und experimentelle Untersuchung der Eliminierungsprodukte

Inauguraldissertation
der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Bern
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von
Urs Gut
von Waltalingen ZH

Von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Grund des Gutachtens von Herrn Prof. Dr. W. Jenny und
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. Nitschmann angenommen

Bern, den 26. April 1973 Der Dekan: sig. Prof. Dr. R. Weber

Hausdruckerei CIBA-GEIGY AG, Basel 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINER LIEBEN FRAU IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Herrn Professor Dr. W. Jenny, meinem verehrten Lehrer und Leiter der vorliegenden Dissertation, möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.
Sein Interesse, das er meiner Arbeit stets entgegengebracht hat und seine Bereitschaft, mir zu jeder Zeit mit seiner grossen Sachkenntnis anregend und ermutigend beizustehen, haben das Entstehen dieser Arbeit entscheidend gefördert.

Herrn Professor Dr. H. Nitschmann danke ich für das Interesse, mit dem er die Entwicklung dieser Arbeit verfolgt hat.

Der Direktion der CIBA-GEIGY AG Basel bin ich für die grosszügige Unterstützung zu grossem Dank verpflichtet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	PROBLEMSTELLUNG	1
II.	EINFUEHRUNG	2
III.	THEORETISCHER TEIL	6
3.1	Die Hofmann-Eliminierung	6
3.2	Hofmann-1,6-Eliminierungen	8
3.3	[2.2](2,5)Pyridinophane	19
3.4	HMO-Betrachtungen	20
3.5	Folgerungen und Ausgangspunkte	24
IV.	PRAKTISCHER TEIL	26
4.1	Synthesen in der Pyridazinreihe	26
4.1.1	Herstellung von 3,6-Dimethyl-pyridazin	27
4.1.2	3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid	28
4.1.3	3-Hydroximethyl-6-methyl-pyridazin durch Boeckelheide-Umlagerung	29
4.1.4	Halogenmethyl-pyridazine	31
4.1.4.1	3-Brommethyl-6-methyl-pyridazin	31
4.1.4.2	Halogenierung mit Phosphoroxichlorid	31
4.1.4.3	Halogenierung mit Benzolsulfochlorid und Paratoluolsulfochlorid	35
4.1.5	6-Methyl-pyridazinyl(3)-tetramethyl-ammoniumchlorid	36
4.1.6	Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyridazinreihe	36
4.1.6.1	Die Eliminierung	36

4.1.6.2	Auftrennung des Rohproduktes	37
4.1.6.3	Identifizierung der Produkte	37
4.1.7	Spektren der Pyridazine	39
4.1.7.1	NMR-Spektren	39
4.1.7.2	Massenspektren	40
4.2	Synthesen in der Pyrimidinreihe	42
4.2.1	Herstellung von 2,5-Dimethyl-pyrimidin	43
4.2.2	2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin	44
4.2.2.1	2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid	44
4.2.3	5-Methyl-pyrimidinyl(2)-tetramethyl-ammoniumbromid	45
4.2.4	Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyrimidinreihe (α-substituiert)	46
4.2.4.1	Die Eliminierung	46
4.2.4.2	Trennung der Produkte	46
4.2.5	Herstellung von 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin	48
4.2.6	2-Methylpyrimidinyl(5)-tetramethyl-ammoniumbromid	50
4.2.7	Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyrimidinreihe (β-substituiert)	51
4.2.7.1	Die Eliminierung	51
4.2.7.2	Trennung der Produkte	51
4.2.8	Vorversuche zur photochemischen Synthese von [2.2] (2,5)Pyrimidinophanen	52
4.2.8.1	Photochemische Seitenkettenhalogenierung	53
4.2.8.2	Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure	55
	a) 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure	57
	b) 2,5-Distyryl-pyrimidin	57
	c) 2,5-Bis-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin	58
	d) 2,5-Bis-(4'-methoxi-styryl)-pyrimidin	60

e) Oxidation der substituierten 2,5-Distyryl-pyrimidine 60
4.2.9 NMR-Spektren der Pyrimidine 61

4.3 Synthesen in der Pyrazinreihe 68
4.3.1 Darstellung von 2,5-Dimethyl-pyrazin 68
4.3.2 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin 69
4.3.3 5-Methyl-pyrazinyl(2)-tetramethyl-ammoniumbromid 70
4.3.4 Spektren der Pyrazine 71

4.4 Diskussion der Resultate 73
4.4.1 Pyridazinreihe 73
4.4.2 Pyrimidinreihe 74
4.4.3 Pyrazinreihe 74

V. ARBEITSVORSCHRIFTEN 75

5.1 Allgemeine Bemerkungen 75
5.2 Synthesen 76
5.2.1 Pyridazine 76
5.2.2 Pyrimidine 80
5.2.3 Pyrazine 88

VI. ZUSAMMENFASSUNG 90

VII. LITERATURVERZEICHNIS 92

I. P R O B L E M S T E L L U N G

Im Rahmen von Untersuchungen an gespannten, überbrückten Ringsystemen gelang kürzlich die Synthese und Strukturzuordnung der vier isomeren [2.2] (2,5) Pyridinophane.
Die Hofmann-1,6-Eliminierung lieferte in der 2,5-Lutidinreihe, neben den cyclischen Dimeren (Pyridinophane), unerwartete Nebenprodukte.
Die in der Pyridinreihe erarbeiteten Erkenntnisse sollen auf die Diazinreihe übertragen und erweitert werden.
In der vorliegenden Arbeit sollen nun in der Pyrimidin-, Pyridazin- und Pyrazinreihe zur Hofmann-1,6-Eliminierung geeignete Edukte synthetisiert und die Produkte der Eliminierungsreaktion (Tetraazaparacyclophane und Nebenprodukte) isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt werden.

II. E I N F U E H R U N G

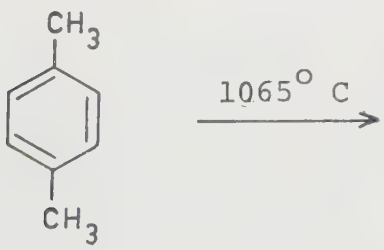
Seit der Isolierung von [2.2] Paracyclophan als Pyrolyseprodukt von p-Xylol hat sich die Forschung auf dem Gebiet der Cyclophane sehr stark verzweigt und ausgeweitet.

Die Cyclophanchemie unterteilt sich heute grob in folgende Arbeitsgebiete:

- Synthese und Charakterisierung neuer überbrückter Aromaten.
- Untersuchung der Stereochemie mit neueren physikalisch-chemischen Methoden (NMR, Röntgenstrukturanalyse).
- Untersuchung des optischen Verhaltens nichtebener Aromaten.
- Verfahrenstechnische Verbesserungen der Synthesemethoden und Suche nach neueren, ergiebigeren Synthesewegen.

Azaanaloga der Paracyclophane interessieren vor allem im Zusammenhang mit der Frage nach den chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften gespannter, nichtebener heteroaromatischer Systeme.

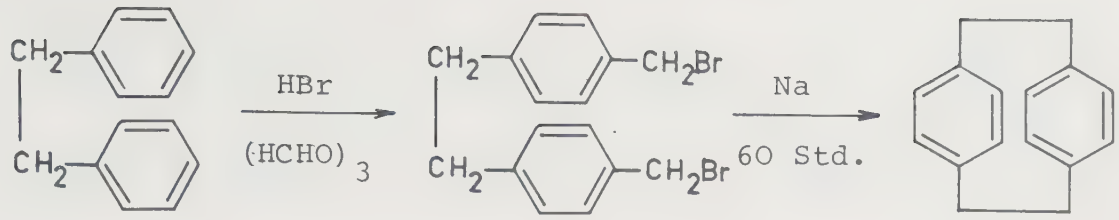
Nach der Beschreibung des durch Pyrolyse von p-Xylol hergestellten [2.2] Paracyclophans durch BROWN und FARTHING (1) wurden mehrere andere Methoden zur Herstellung dieses interessanten Ringsystems entwickelt. Heute sind folgende sieben Synthesewege bekannt:

1. 

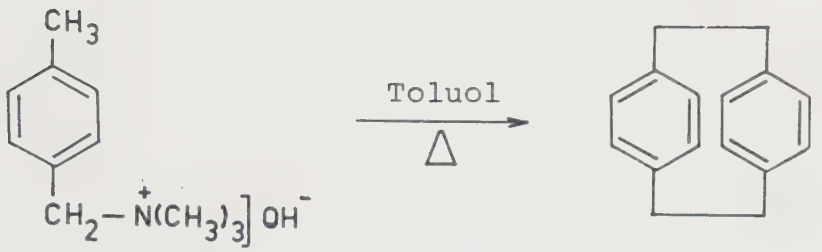
+ Polymere

0,3%

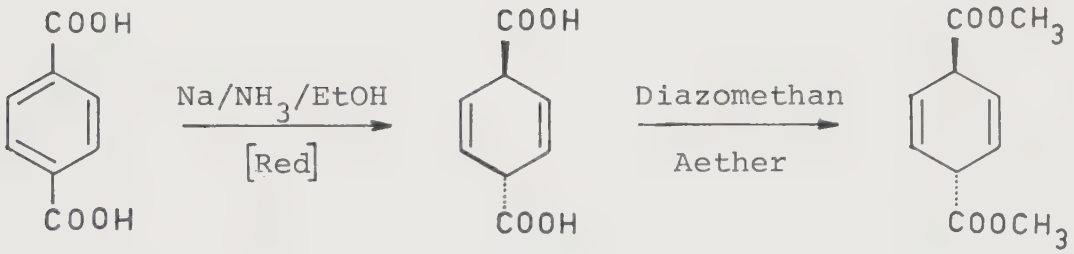
2.


HBr
(HCHO) 3
Na
60 Std.

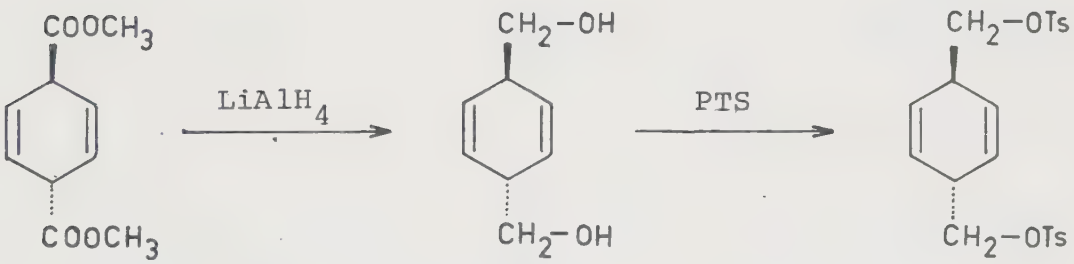
3.


Toluol
Δ

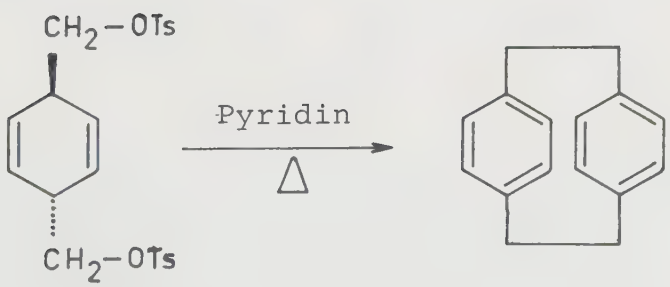
4.


Na/NH3/EtOH
[Red]
Diazomethan
Aether

65 %

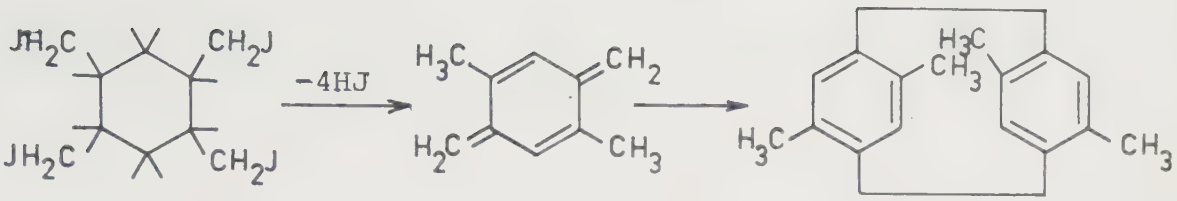

LiAlH4
PTS

60 %

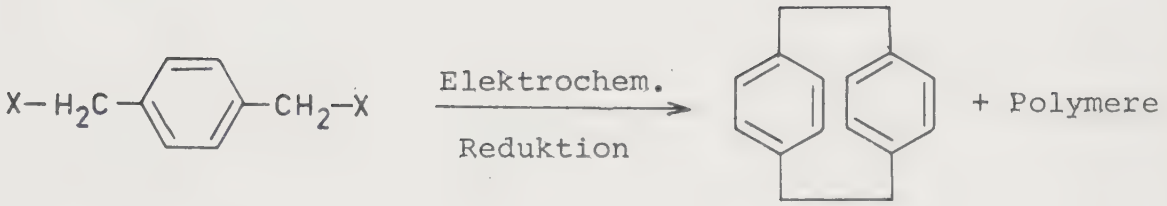

Pyridin
Δ

40 %

5.



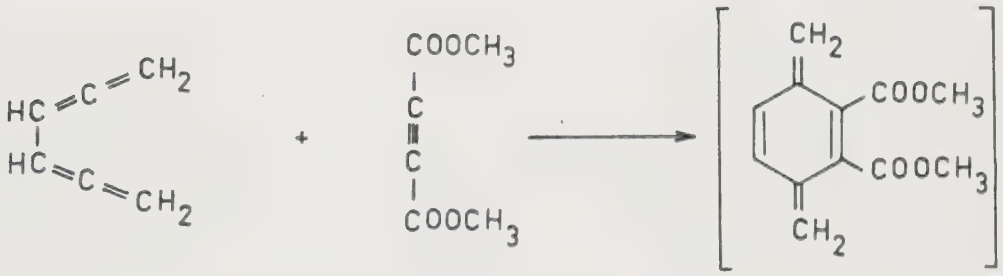
6.

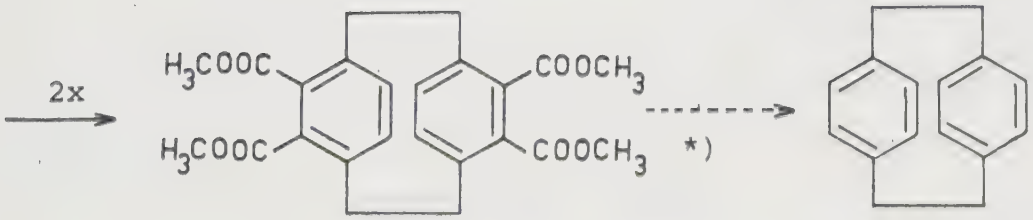


X = Br, S^{+}_{R}

5 - 8 %

7.





*) Die Reduktion des Esters mit $LiAlH_4$/THF führt zum Tetraalkohol, seine Verseifung (KOH/Methanol) zur Tetracarbonsäure. Diese cyclisiert beim Kochen mit Eisessig zum Anhydrid und geht beim Erhitzen mit Chinolin/Kupferpulver unter Decarboxylierung ins [2.2] Paracyclophan über.

In der folgenden Tabelle sind die nach den angeführten Methoden erzielten Ausbeuten angegeben:

Methode		Ausbeute	Literatur
1	Pyrolyse	0,3 %	(1, 2)
2	Wurtz-Ringschluss	2,1 %	(3)
3	Hofmann-1,6-Eliminierung	17 %	(4)
4	Tosylat-Solvolyse	14,5 % *)	(5)
5	Tetrajodmethylcyclohexan	25 %	(6)
6	Elektrochemische Reduktion	5 - 8 %	(7, 8)
7	Diels-Alder-Synthese		(9)

*) Bezogen auf Terephthalsäure

Wegen der grossen Vielseitigkeit in ihrer Anwendung, der einfachen Herstellungsmethoden der Edukte und ihrer zum Teil recht guten Ausbeuten wurde in der Folge vor allem die Hofmann-1,6-Eliminierung (Methode 3) zur Herstellung weiterer Paracyclophane und Heterophane angewandt.

Die Anwendungsbreite der Hofmann-1,6-Eliminierung wird im theoretischen Teil genauer untersucht, um aus diesen Resultaten bereits gewisse Voraussagen über die Eliminierungsprodukte im Pyridazin-, Pyrimidin- und Pyrazinfall machen zu können.

III. THEORETISCHER TEIL

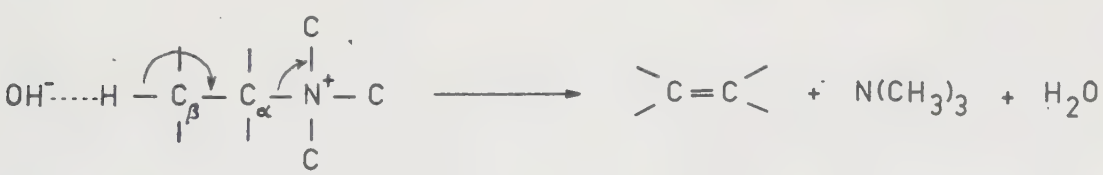
3.1 Die Hofmann-Eliminierung

Bei der Hofmann-Eliminierung handelt es sich ganz allgemein um eine Pyrolyse von Tetraalkylammoniumhydroxiden nach dem Schema:

Cycloheptyltrimethyl-ammoniumhydroxid

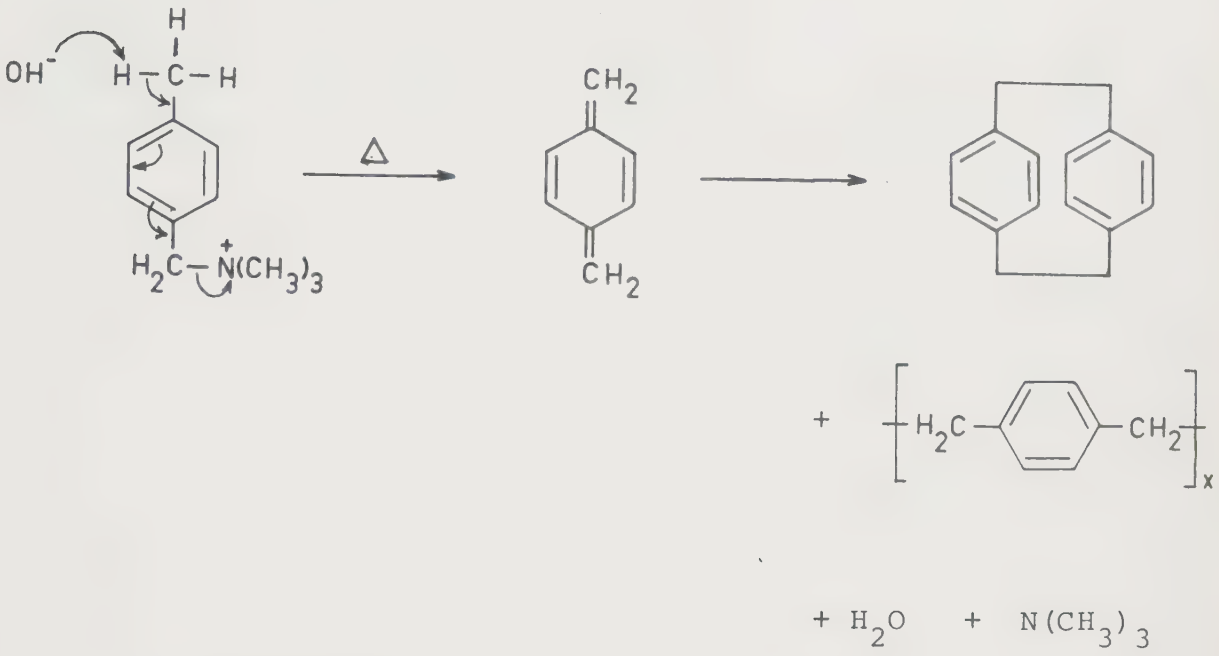
Cyclohepten
87 %

Normalerweise verläuft die Eliminierungsreaktion, bei der ein Olefin entsteht, nach dem Mechanismus der E_2-Eliminierung. Dabei entreisst die Base (OH^-) dem Molekül ein Proton, während gleichzeitig der Substituent Trimethylamin aus dem Molekül verdrängt wird:



Im Normalfall wird die Base am elektropositivsten C-Atom, im obigen Fall also am β-C-Atom angreifen.
Zwischen dem α- und dem β-C-Atom können jedoch auch konjugierte Doppelbindungen eingeschoben sein.
Bei der Hofmann-1,6-Eliminierung ist zwischen dem α- und dem β-C-Atom ein über vier Atome konjugiertes π-Elektronensystem eingefügt. Die Base entreisst dabei dem C_6-Atom ein Proton, sodass nach der Eliminierung des Trimethylamins ein neues, über sechs C-Atome konjugiertes π-Elektronensystem entsteht.

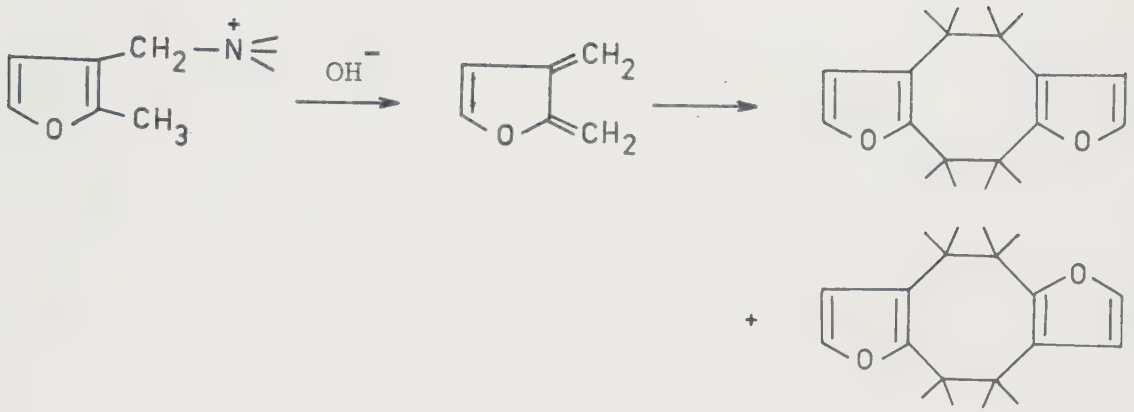
Bei der Hofmann-1,6-Eliminierung von 4-Methyl-benzyl-trimethylammoniumhydroxid entsteht das p-Xylylen (p-Chinodimethan).



Die Existenz, die Struktur und die Reaktivität dieses p-Xylylens, das an den enständigen C-Atomen Additionsreaktionen eingehen kann (10), wurden durch experimentelle Arbeiten belegt. Auch in der Furan- und Thiophenreihe konnten die primär entstehenden, olefinischen Verbindungen als echte Zwischenprodukte nachgewiesen werden (4). p-Xylylen reagiert mit sich selbst unter Bildung von [2.2] Paracyclophan und sehr kleinen Mengen grösserer Ringsysteme ($[2_n]$ Paracyclophane). Als Hauptprodukt entstehen lineare Polymere.
Da in der Lösung meistens auch noch Nucleophile vorhanden sind, können neben diesen Verbindungen noch eine Reihe von Nebenprodukten entstehen.
Liegt zwischen α- und β-C-Atom nur eine Doppelbindung vor, so ergibt sich die Möglichkeit einer Hofmann-1,4-Eliminierung. Eine solche konnte sowohl in der Benzol- als auch in der

Furanreihe nachgewiesen werden (4).

Beispiel:

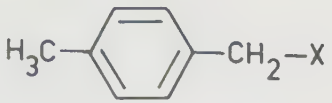
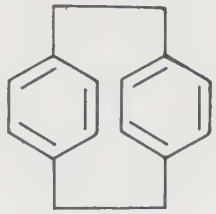
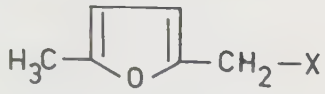
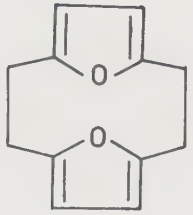
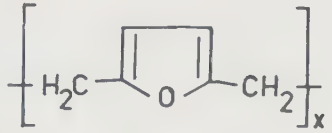
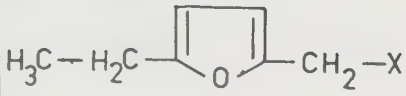
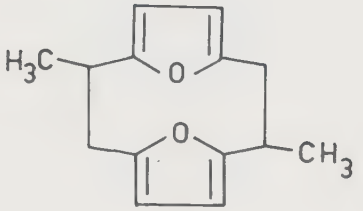
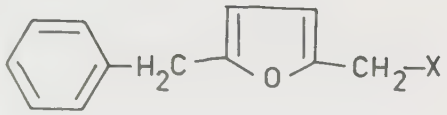
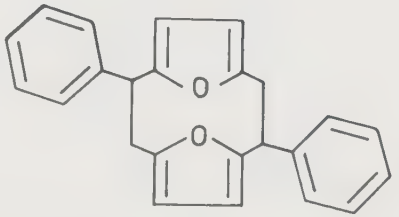
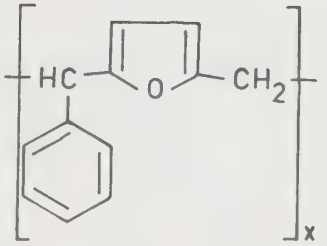


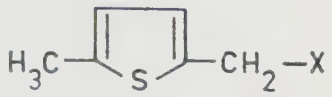
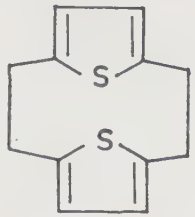
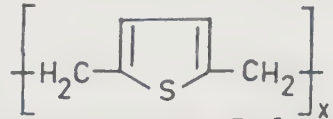
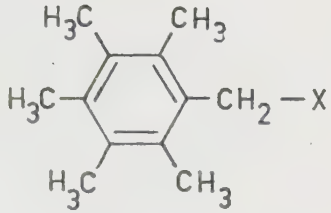
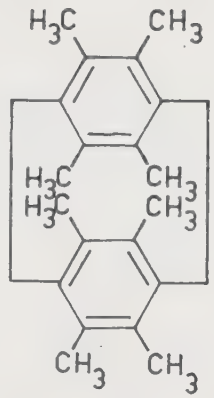
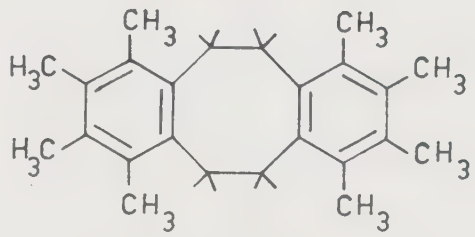
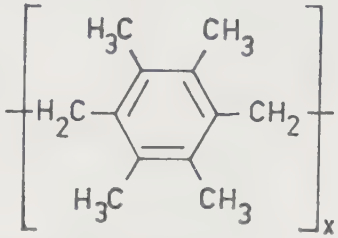
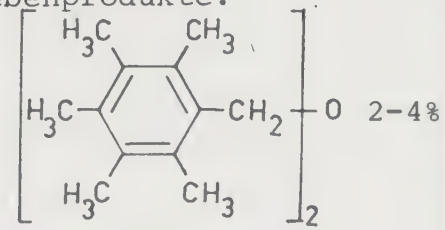
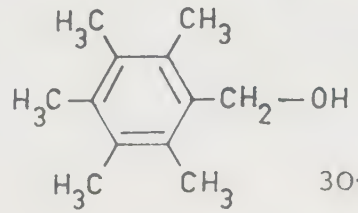
3.2 Hofmann-1,6-Eliminierungen

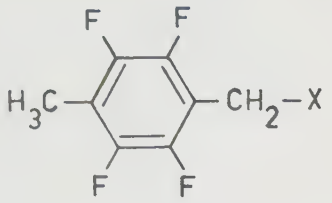
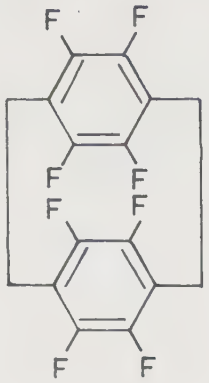
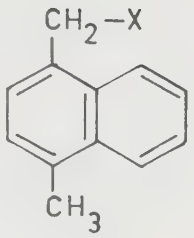
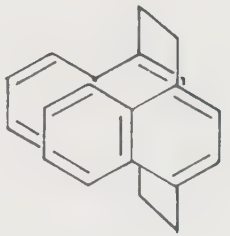
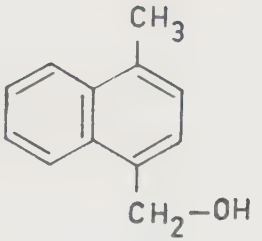
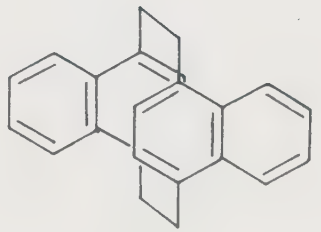
Nachfolgend werden die bis heute untersuchten Hofmann-1,6-Eliminierungen gesichtet und tabellarisch zusammengestellt.

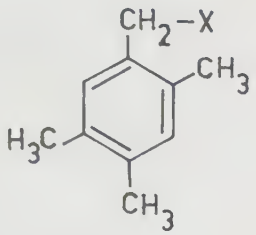
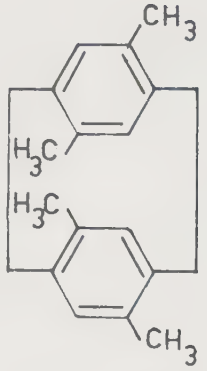
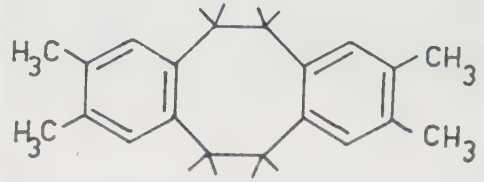
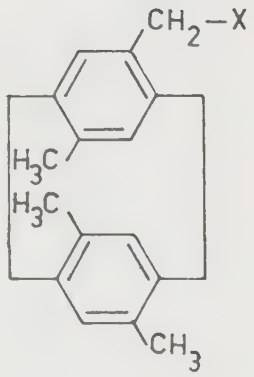
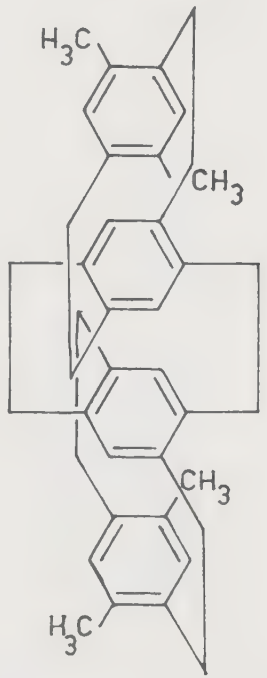
Bemerkungen zur Tabelle:

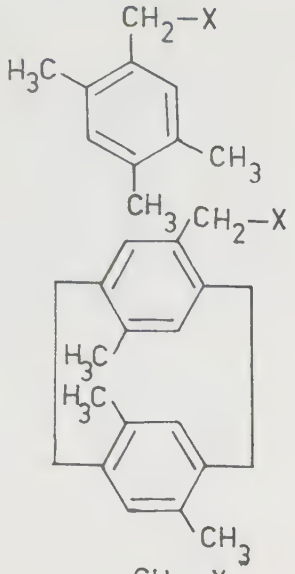
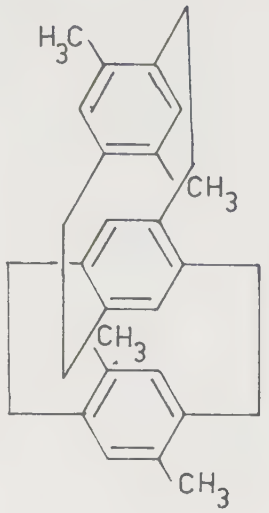
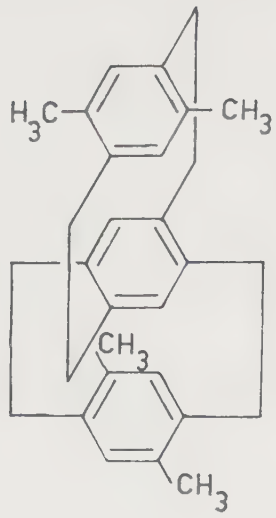
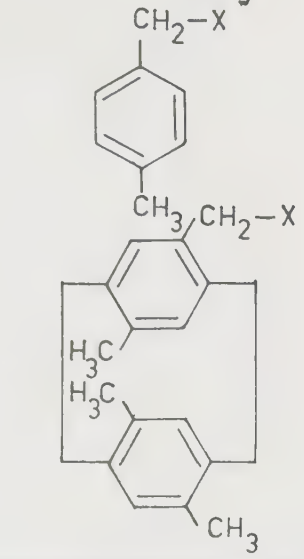
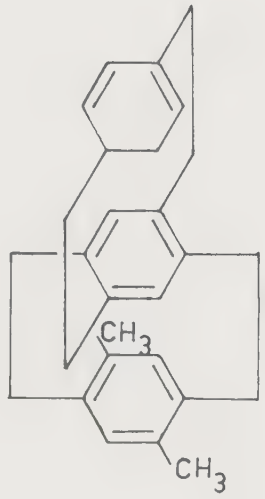
Nebenprodukte werden nur angegeben, sofern diese tatsächlich isoliert worden sind.
Wenn zur Eliminierung zwei verschiedene Edukte verwendet wurden (gekreuzte Eliminierung), so wurden stets aequimolare Mengen eingesetzt.
X beim Edukt bedeutet $-\overset{+}{N}(CH_3)_3\,]\,OH^-$

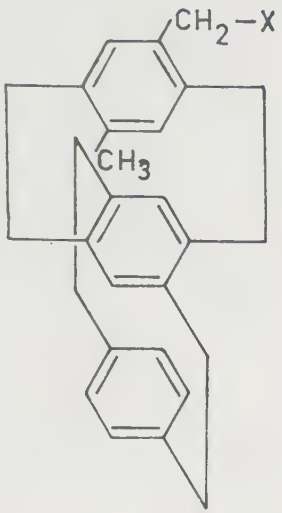
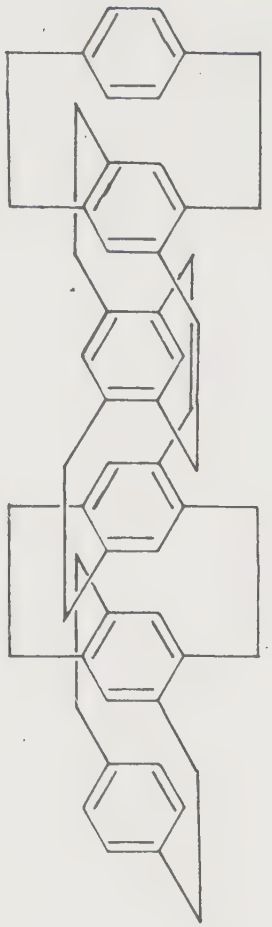
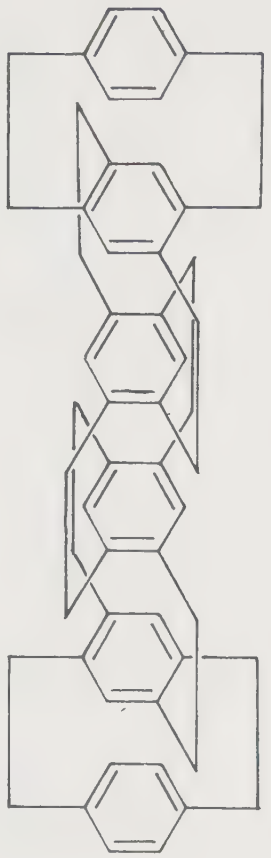
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
1			17% 20%	Produkt ergibt bei der Pyrolyse (400 °C) p,p'-Dimethylstilben (13)	(4,12) (11)
2			73%	 Polymere: 4%	(4)
3			?		(4)
4			6%	 Polymere: 70%	(4)

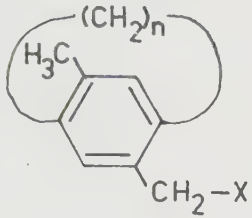
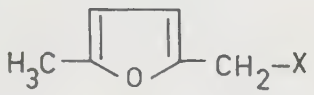
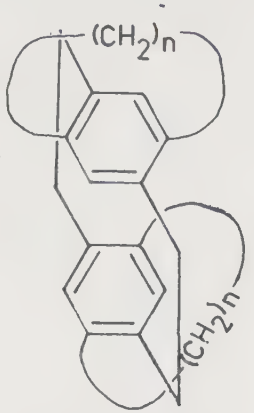
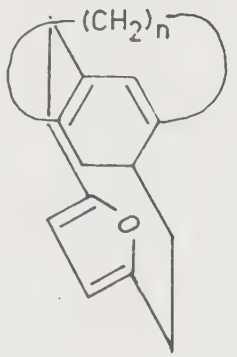
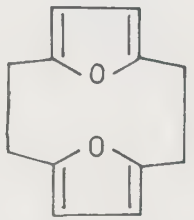
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
5			19%	Zugabe von Phenothiazin als Polymerisationsinhibitor, sonst nur Spuren  gummiartiges Polymeres	(4)
6		 +  (1,4-Eliminierung!)	5%	Ausbeute = Gemisch der beiden Produkte  Nebenprodukte:  2-4%  30-65%	(13)

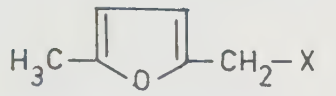
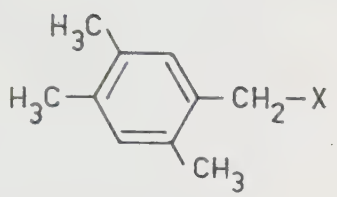
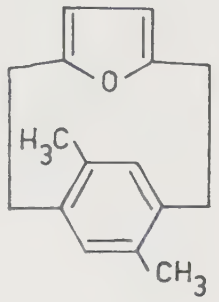
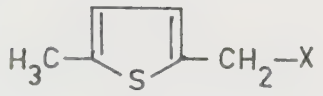
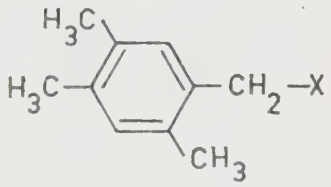
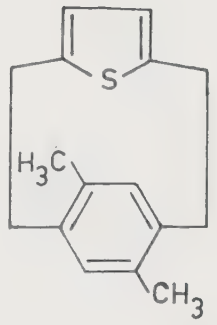
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
7			23%		(14)
8		 syn-		 + Polymere	(15)
		 anti-	3%	Bei Pyrolyse in Xylol statt Toluol entsteht neben dem anti-Isomeren auch das syn-Isomere, das sich beim Erhitzen auf 250°C in das anti-Isomere umwandelt.	(16)

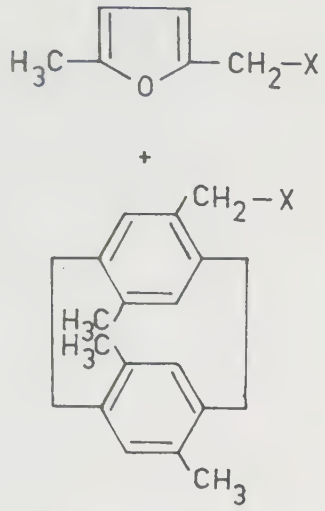
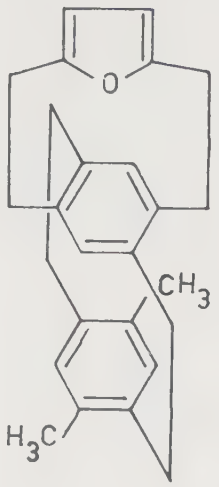
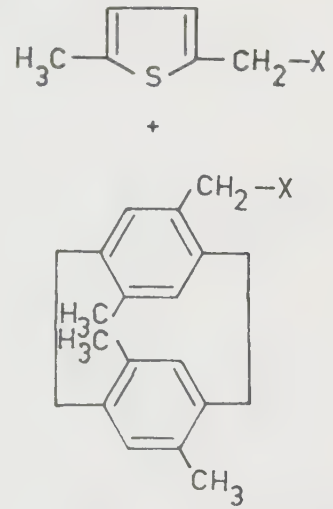
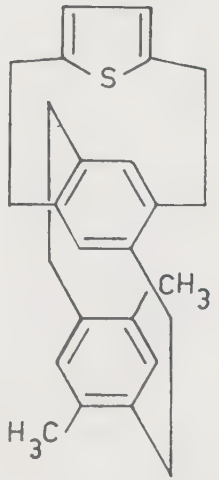
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
9			?	Nebenprodukt  Das Isomere wurde ebenfalls isoliert und untersucht.	(17,18) (20)
10			?	Bei der Pyrolyse in Xylol konnte das Isomere ebenfalls isoliert und untersucht werden.	(17,20)

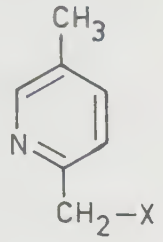
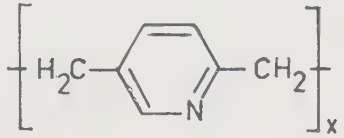
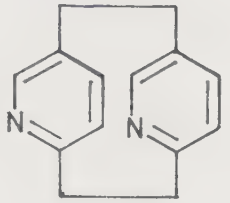
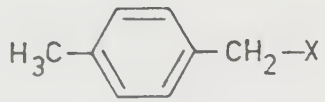
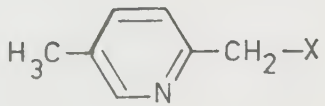
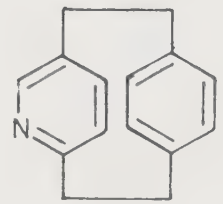
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
11	 +	 	je 1,1%	Nebenprodukte: Tetramethyl [2.2] paracyclophan und 4-schichtiges Cyclophan (siehe Nr. 10)	(18)
12	 +		1,8%		(18)

Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
13		 a  b	a:3,7% b:1,9%		(19)

Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
14	 +  n = 8, 10	 +  + 	3% 12% 8% 11%	für n = 8 für n = 10 für n = 8 für n = 10	(21)

Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
15	 + 		5,9%		(22)
16	 + 		1,5%		(22)

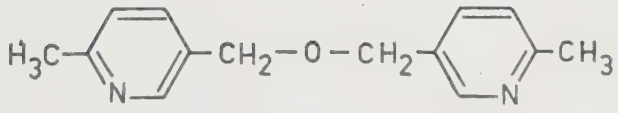
Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
17			2,2%	Als Nebenprodukt 4-schichtiges Cyclophan (siehe Nr. 10) und Produkt von Nr. 15	(22)
18			1,1%	Nebenprodukte identisch mit den Produkten aus Nr. 10 und Nr. 16	(22)

Nr.	Edukt	Produkt	Ausb.	Bemerkungen	Lit.
19		 Polymere  + 3 Isomere		In einer Patentschrift wird die Hofmann-1,6-Eliminierung einer grossen Zahl heterozyklischer Verbindungen beschrieben, wobei jeweils nur untersucht wurde, ob sich dabei Polymere bildeten. In einigen Beispielen ist auch eine Ausbeute angegeben.	(23)
				Die Hofmann-1,6-Eliminierung in der 2,5-Lutidinreihe wurde kürzlich genau untersucht. Vergleiche dazu nächstes Kapitel.	(24,25)
20	 		1%	Nebenprodukte wie in Nr. 1 und in Nr. 19.	(26)

3.3 [2.2] (2,5) Pyridinophane

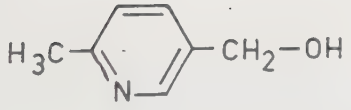
Die im vorangehenden Kapitel angeführte Hofmann-1,6-Eliminierung von 5-Methyl-picolinyl(2)-trimethylammoniumhydroxid in siedendem Toluol ergab das in (23) beschriebene Polymere in nur sehr kleiner Menge. Bei diesen von BRUHIN (24) durchgeführten Versuchen bleibt das Rohprodukt der Eliminierungsreaktion zu etwa 95 % (bezogen auf das Trimethylammoniumbromid) in der Toluolphase gelöst.
Die Auftrennung und Identifikation des toluollöslichen Produktes ergab folgende Verbindungen:

GC-Flächenprozente



92 %

β - Aether



3 %

β - Alkohol

cyclische Dimere (Summe der vier Isomeren) 3,5 %

Wird das 2-Methyl-picolinyl(5)-trimethylammoniumhydroxid der Eliminierungsreaktion unterworfen, dann ergeben sich wohl andere Prozentanteile an Reaktionsprodukten, diese sind jedoch mit den aus der Eliminierung von 5-Methyl-

picolinyl(2)-trimethylammoniumhydroxid erhaltenen Verbindungen identisch. Es handelt sich also auch hier um den oben beschriebenen β-Aether und den β-Alkohol.
Bei dieser Eliminierung ergeben sich folgende Anteile an Produkten:

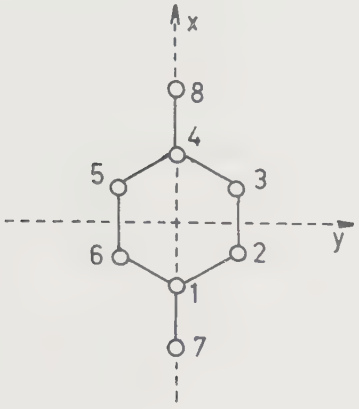
	GC-Flächenprozente
β-Alkohol	10 %
β-Aether	28 %
Cyclische Dimere	61 %

Man sieht also, dass der Anteil an Polymeren in der 2,5-Lutidinreihe, im Widerspruch zu früheren Resultaten, sehr klein ist und dass sich in beiden Fällen (Ammoniumgruppe in 2- oder 5-Stellung) dieselben Produkte - allerdings in unterschiedlichen Mengenverhältnissen - bilden.
Dass nur β-Substitutionsprodukte entstehen, wird aufgrund von HMO-Berechnungen verständlich.

3.4 HMO - Betrachtungen

Wie schon in Kap. 3.1 erwähnt, wurden die primär entstehenden Eliminierungszwischenprodukte, wie z.B. p-Xylylen (p-Chinodimethan) und Furan-2,5-dimethylen bei tieferen Temperaturen eindeutig nachgewiesen und zum Teil isoliert (4, 10). Für diese Moleküle mit über alle Atome konjugierten π-Elektronensystemen wurden die entsprechenden Ladungsdichten und Bindungsordnungen, unter Zuhilfenahme der Tabellen charakteristischer HMO-Grössen von HEILBRONNER (27), berechnet.

p-Chinodimethan

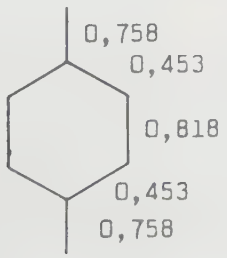


Allgemeine Bindungsordnungen für p-Chinodimethan:

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1.000							
2	.453	1.000						
3	0	.818	1.000					
4	-.123	0	.453	1.000				
5	0	-.182	0	.453	1.000			
6	.453	0	-.182	0	.818	1.000		
7	.758	0	-.306	0	-.306	0	1.000	
8	0	-.306	0	.758	0	-.306	.488	1.000

Aus diesen allgemeinen Bindungsordnungen können die Bindungsordnungen zwischen den entsprechenden C-Atomen herausgelesen werden. Die Ladungsdichten betragen in diesem Fall bei allen C-Atomen genau 1,000.

Es ergibt sich also folgendes Bild:



Berechnungen für die Eliminierungsprodukte aus 2,5-Dimethyl-pyrazin (= 2,5-Diaza-p-chinodimethan), 2,5-Dimethyl-pyrimidin (= 2,6-Diaza-p-chinodimethan) und 3,6-Dimethylpyridazin (= 2,3-Diaza-p-chinodimethan) ergeben folgende Werte:

2,3-Diaza-p-chinodimethan

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	.982							
2	.462	1.067						
3	-.077	.802	1.067					
4	-.116	-.077	.462	.982				
5	.016	-.185	.027	.449	.990			
6	.449	.027	-.185	.016	.820	.990		
7	.751	.042	-.309	.035	-.302	-.020	.960	
8	.035	-.309	.042	.751	-.020	-.302	.495	.960

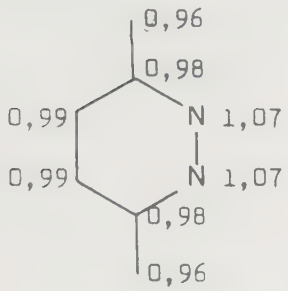
2,5-Diaza-p-chinodimethan

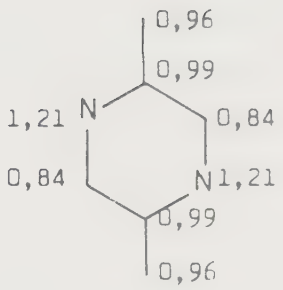
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	.985							
2	.439	1.214						
3	-.043	.797	.842					
4	-.119	-.017	.456	.985				
5	-.017	-.162	.024	.438	1.214			
6	.456	.024	-.192	-.043	.797	.842		
7	.763	-.076	-.286	.033	-.306	.103	.959	
8	.033	-.306	.103	.763	-.076	-.286	.473	.959

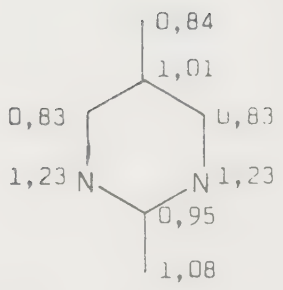
2,6-Diaza-p-chinodimethan

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	.955							
2	.442	1.226						
3	-.030	.794	.828					
4	-.119	-.030	.457	1.014				
5	-.030	-.176	.071	.457	.828			
6	.442	-.017	-.176	-.030	.796	1.226		
7	.768	-.062	-.295	.033	-.295	-.062	1.079	
8	.033	-.295	.085	.752	.085	-.295	.471	.844

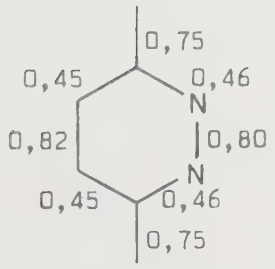
Ladungsdichten:

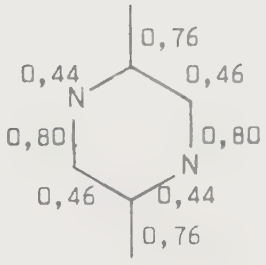


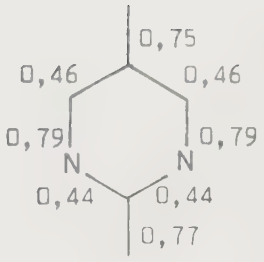




Bindungsordnungen:







Aufgrund dieser Berechnungen können folgende Aussagen gemacht werden:
In allen drei Fällen sind die Ladungsdichten und die Bindungsordnungen sehr ähnlich denen des p-Chinodimethans. Für die Chinodimethane aus 2,5-Dimethyl-pyrazin und 3,6-Dimethyl-pyridazin sind die Ladungsdichten an den beiden Methylengruppen gleich, da 2,5-Dimethylpyrazin ein Symmetriezentrum am Koordinatenursprung und 3,6-Dimethyl-pyridazin eine Spiegelebene in der yz-Ebene (bzw. eine zweizählige Drehachse um y) besitzt.
Im Falle von 2,5-Dimethyl-pyrimidin sind die beiden Methylengruppen nicht symmetrisch; die Ladungsdichte ist bei C_8 etwas kleiner (0,84) als bei C_7 (1,08). Sollten also nucleophile Angriffe an diesem Molekül erfolgen (was bei Eliminierungsreaktionen nie ganz auszuschliessen ist), so würde

bevorzugt C_8 reagieren. Dieselbe Gesetzmässigkeit trifft übrigens auch beim 2,5-Lutidin zu: Durch den nucleophilen Angriff entstehen sowohl bei der Eliminierung des α-Salzes als auch des β-Salzes immer β-Alkohol und β-Aether.

3.5 Folgerungen und Ausgangspunkte

Aus den Kapiteln 3.1 bis 3.4 ergeben sich wichtige Erkenntnisse, welche als Ausgangspunkte für vorliegende Arbeit in der Diazinreihe dienen können:

- Cyclische Dimere als Produkte von Hofmann-1,6-Eliminierungen werden in sehr unterschiedlichen Ausbeuten erhalten. Diese schwanken zwischen weniger als 1 % und 73 %.
- Genauso unterschiedlich ist die Ausbeute an toluolunlöslichen Polymeren. Sie schwankt zwischen 5 % und nahezu 100 %.
- In einigen Fällen wurden durch Substitution entstandene Nebenprodukte isoliert:
  substituiertes Methanol: bis zu 65 %
  disubstituierter, symmetrischer Dimethyläther: bis zu 92 %
- Die Hofmann-1,6-Eliminierung in der mit den drei zu untersuchenden Diazinen verwandten 2,5-Lutidinreihe hat, ausgehend vom α-substituierten Edukt, ungefähr 3,5 % und ausgehend vom β-substituierten Edukt, ungefähr 60 % cyclische Dimere ergeben. In beiden Fällen war das häufigste Nebenprodukt der β-Aether und das zweithäufigste der β-Alkohol.
- Ein klarer Zusammenhang zwischen der Struktur des intermediär entstehenden Chinodimethans und der Ausbeute an cyclischen Dimeren und Nebenprodukten kann aus dem Vorbekannten nicht abgeleitet werden. Die Stabilität und Polarität des Zwischenproduktes scheinen aber eine gewisse Rolle zu spielen.

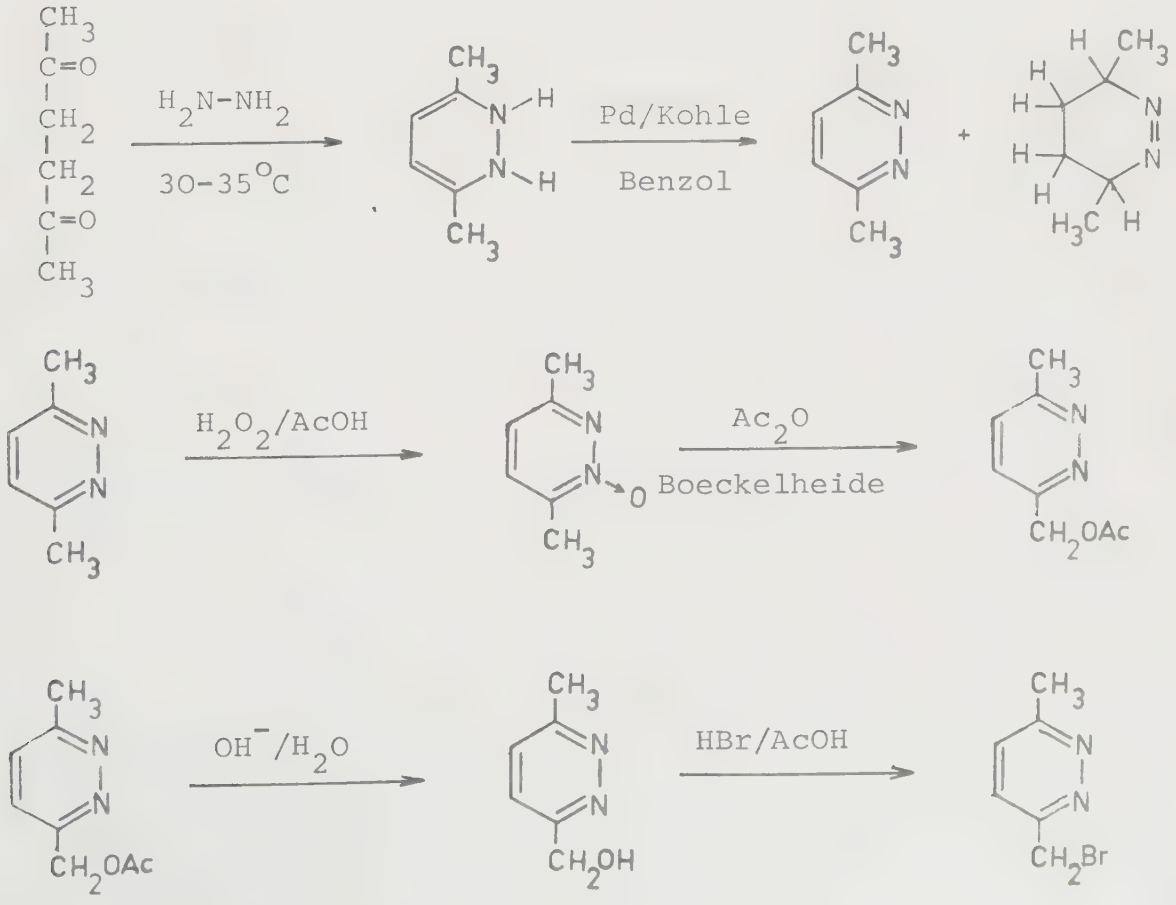
- Die Resultate der neueren Untersuchungen in der 2,5-Lutidinreihe zeigen, dass die in einem Patent der "Du Pont" aufgestellte Behauptung, dass hier bei der Hofmann-1,6-Eliminierung nur Polymere entstehen, nicht richtig sein kann.
- Die ebenda erwähnten Hofmann-1,6-Eliminierungen in der Diazinreihe bedürfen daher umso eher einer genaueren Ueberprüfung. Zudem wurde die vom β-substituierten Edukt ausgehende Eliminierung im Pyrimidinfall gar nicht untersucht.
- Ein Vergleich der Bindungsordnungen und π-Elektronendichteverteilung (HMO) in Diaza-chinodimethanen und p-Chinodimethan zeigt, dass die Darstellung der Tetraaza [2.2] paracyclophane über Hofmann-1,6-Eliminierungen möglich sein sollte. Die Bildung von Nebenprodukten durch Umsetzung mit Nucleophilen ist aber sehr wahrscheinlich.

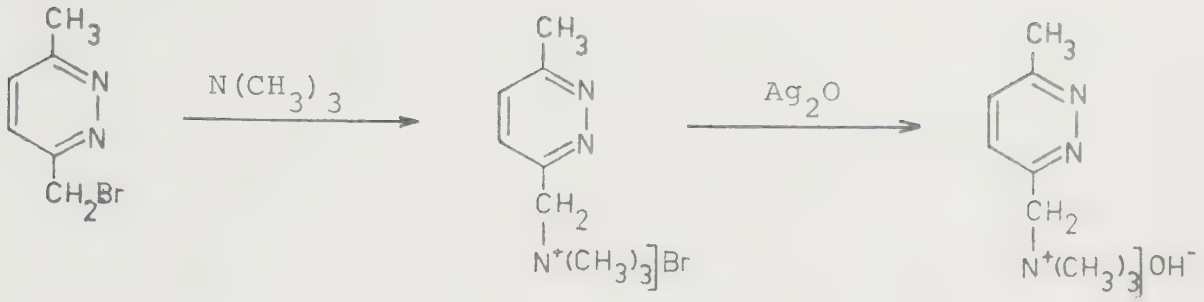
IV. PRAKTISCHER TEIL

4.1 Synthesen in der Pyridazinreihe

Zur Herstellung von zur Hofmann-1,6-Eliminierung geeigneten Trimethylammoniumhalogeniden eignete sich in allen beschriebenen Fällen die erstmals von WINBERG et al. (4) angewandte Methode. Bei dieser wird das aromatische Molekül mit Halogenmethylgruppe in Aether gelöst und unter Rühren mit Trimethylamin versetzt, wobei das schwerlösliche Ammoniumsalz ausfällt.

Es stellt sich darum vorerst die Aufgabe, das unbekannte α-halogensubstituierte 3,6-Dimethyl-pyridazin zu synthetisieren. Es wird versucht, 3-Brommethyl-6-methyl-pyridazin ausgehend von Hexan-2,5-dion nach folgendem Reaktionsschema herzustellen:



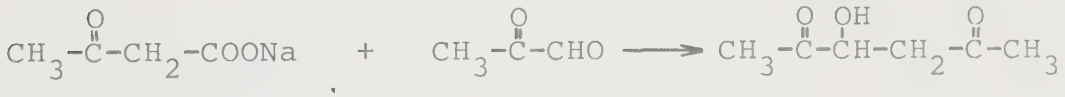


Dieser Syntheseweg ist in der Literatur bis zur Herstellung von 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid beschrieben.

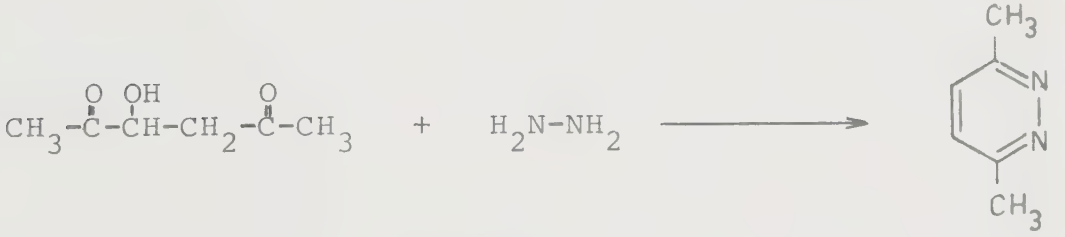
4.1.1 Herstellung von 3,6-Dimethyl-pyridazin

Zur Herstellung von 3,6-Dimethyl-pyridazin stehen zwei Methoden zur Verfügung:

1. Bei der von LEVISALLES (28) beschriebenen Methode



Acetessigsäure Methylglyoxal 3-Hydroxihexan-2,5-dion (Henze's Ketol)



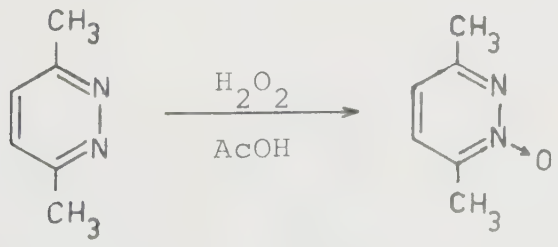
wird aus dem Natriumsalz der Acetessigsäure und Methylglyoxal nach dem bekannten Verfahren (29) durch Aldol-

kondensation in der ersten Stufe 3-Hydroxi-hexan-2,5-dion hergestellt. Diese nach dem Entdecker (30) "Henze's Ketol" genannte Verbindung reagiert mit Hydrazinhydrat direkt zu 3,6-Dimethyl-pyridazin. Ohne Isolierung der ersten Stufe wird für die Reaktion allgemein eine Ausbeute von weniger als 20 % angegeben. Die genaue Ausbeute für 3,6-Dimethyl-pyridazin ist nicht bekannt.

2. Nach dem von OVERBERGER (31) beschriebenen Verfahren wird aus Hydrazinhydrat und Hexan-2,5-dion 3,6-Dimethyl-dihydropyridazin hergestellt und dieses mit Palladium/Kohle zu 3,6-Dimethyl-pyridazin und 3,6-Dimethyl-tetrahydropyridazin disproportioniert. Nach der Literaturangabe ergibt sich über beide Synthesestufen eine Ausbeute von 70 %. Es wird deshalb nach der Methode 2 in mehreren Ansätzen eine grössere Menge 3,6-Dimethyl-pyridazin hergestellt. Da es jedoch nicht möglich ist, diese Verbindung destillativ rein herzustellen, wird sie direkt roh weiterverarbeitet.

4.1.2 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid

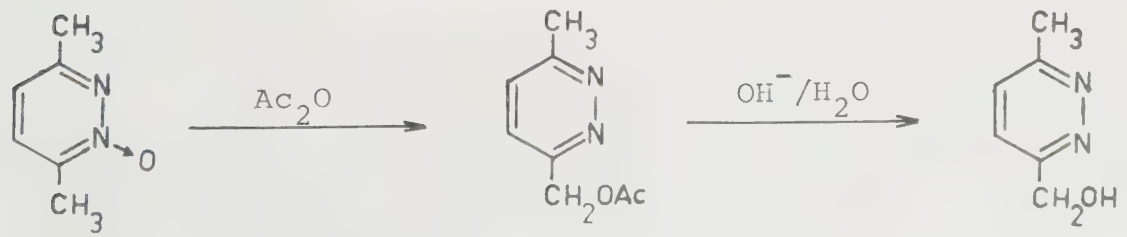
Die Herstellung von 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid durch Oxidation von 3,6-Dimethyl-pyridazin mit Wasserstoffperoxid in Eisessig wurde erstmals von ITAI (32) beschrieben. Er erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 52%.



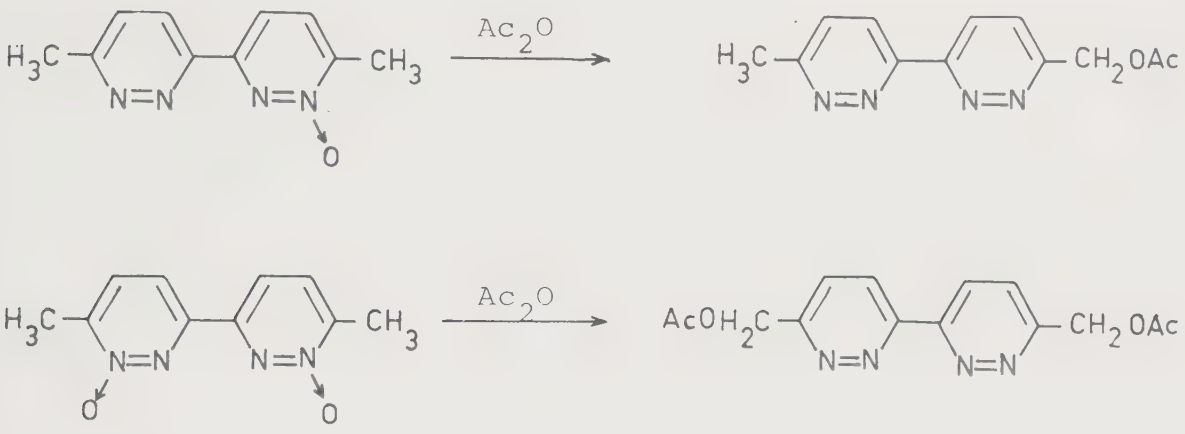
Das von ihm beschriebene Verfahren ist in der Pyrimidin- und Pyrazinreihe häufig angewandt worden (33, 34). Im Gegensatz zu den Pyrimidinen und Pyrazinen, wo als Nebenprodukte bei der Oxidation immer noch Di-N-oxide erhalten werden, trifft dies bei den Pyridazinen nicht zu.
Aus dem 3,6-Dimethyl-pyridazin werden für die weiteren Versuche in mehreren Ansätzen 100 g 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid hergestellt. Dieses kann aus dem unreinen Edukt in guter Ausbeute erhalten werden und ist nach dem Umkristallisieren analytisch rein.

4.1.3 3-Hydroximethyl-6-methyl-pyridazin durch Boeckelheide-Umlagerung

Das von BOECKELHEIDE (35) beschriebene Verfahren zur Umlagerung von N-Oxiden mit Essigsäureanhydrid zu Acetoximethylderivaten lässt sich bei Pyridinen, Pyrazinen und Pyrimidinen immer dann anwenden, wenn sich die Methylgruppe in Ortho-Stellung zur N-oxid-Gruppe befindet. In einzelnen Fällen (Methylgruppe in β-Stellung) war es auch möglich, in kleiner Ausbeute kernsubstituierte Acetoxiverbindungen zu isolieren (36).
Es wird deshalb versucht, nach dem gleichen Verfahren aus 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid 3-Acetoximethyl-6-methyl-pyridazin und aus diesem durch Verseifung das 3-Hydroximethyl-6-methyl-pyridazin herzustellen.



Die Boeckelheide-Umlagerung wurde in der Reihe der einfachen Methyl-pyridazin-N-oxide noch nicht beschrieben; bei Bi-pyridazinen ist sie jedoch bekannt (37):



Wird 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid nach dieser Vorschrift mit überschüssigem Essigsäureanhydrid während vier Stunden am Rückfluss gekocht, so wird das Reaktionsgemisch schwarz. Dünnschichtchromatographisch sind ausser dem Edukt keine weiteren Verbindungen feststellbar. Auch beim Erhitzen während 48 Stunden ist nur Edukt nachweisbar. Beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wird neben Spuren von Zersetzungsprodukten nur Edukt zurückerhalten.
3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid verhält sich also interessanterweise bei dieser Umlagerungsreaktion nicht gleich wie 6,6'-Dimethylbipyridazin-N-oxid.

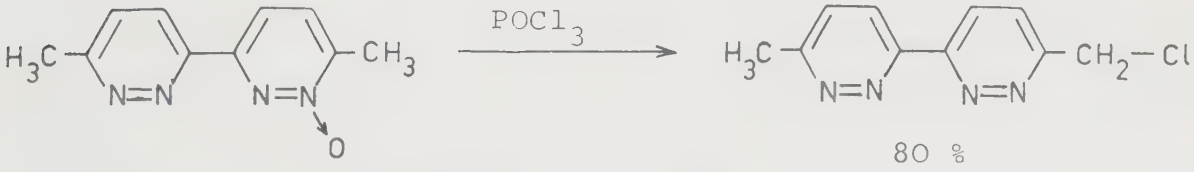
4.1.4 Halogenmethyl-pyridazine

4.1.4.1 3-Brommethyl-6-methyl-pyridazin

Aus 3-Hydroximethyl-6-methyl-pyridazin sollte sich mit HBr/Eisessig, analog zu den Hydroximethyl-pyridinen und andern N-Aromaten, 3-Brommethyl-6-methyl-pyridazin herstellen lassen. Das Hydroximethylderivat konnte jedoch bis heute nicht dargestellt werden. Es wurde darum nach Möglichkeiten zur direkten Seitenkettenhalogenierung gesucht.

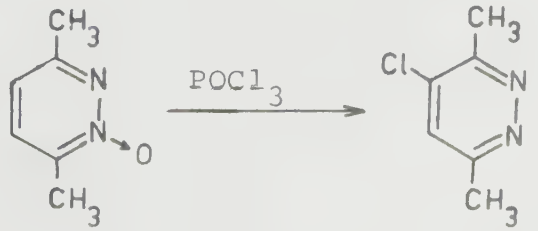
4.1.4.2 Halogenierung mit Phosphoroxichlorid

Lässt man 6,6'-Dimethyl-3,3'-bipyridazin-N-oxid mit Phosphoroxichlorid reagieren, dann ergibt sich nach IGETA (37) in ca. 80 % Ausbeute 6-Chlormethyl-6'-methyl-3,3'-bipyridazin. In diesem Fall lässt sich also mit Phosphoroxichlorid die Seitenkettenhalogenierung eines Pyridazins durchführen.



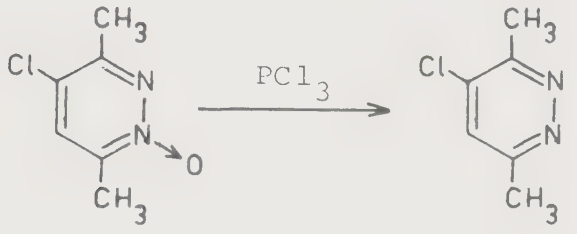
80 %

Setzt man bei dieser Reaktion an Stelle des Bipyridazins 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid ein, dann entsteht nach SAKO (38) 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin!



28 %

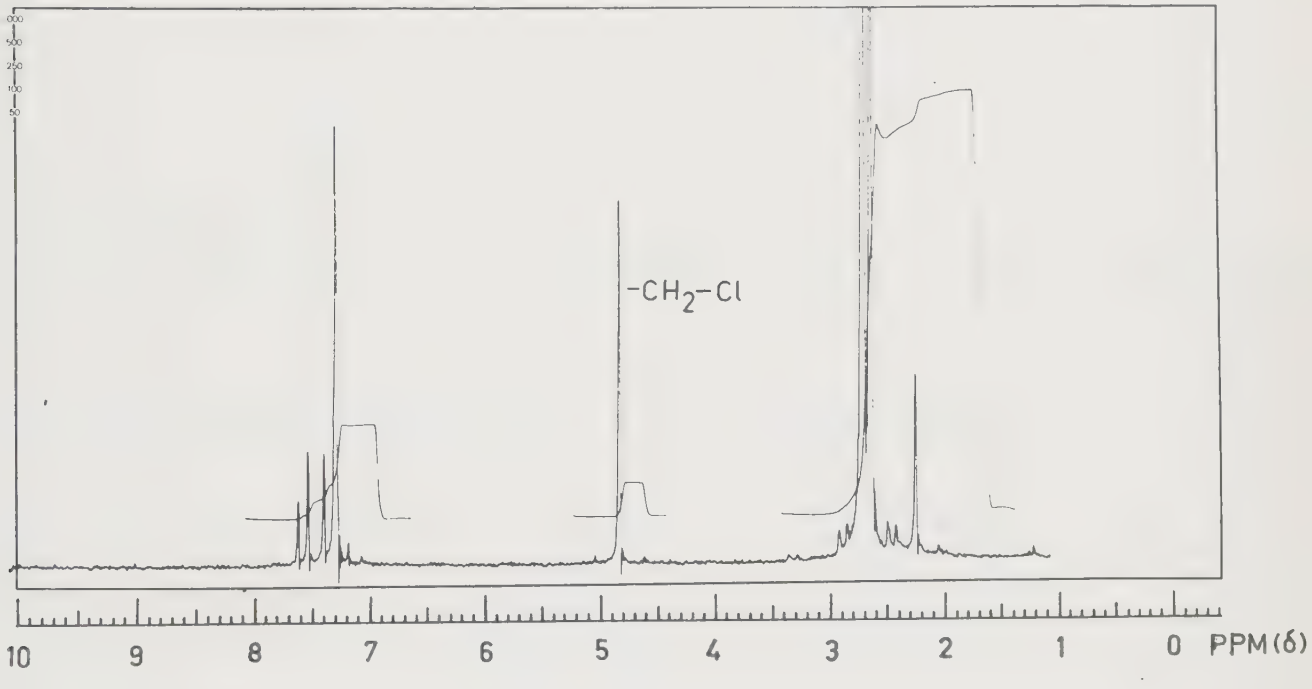
SAKO bemerkt (39), dass das auf diese Art hergestellte 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin sehr unstabil sei und beim Aufbewahren rot und gummiartig werde (was normalerweise bei seitenkettenhalogenierten Heteroaromaten der Fall ist). Wir zweifelten am Resultat von SAKO, da er im gleichen Zitat erwähnt, dass durch Reduktion von 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin-N-oxid entstandenes 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin viel stabiler sei als das nach obiger Methode hergestellte.



SAKOs Versuch wird darum wiederholt, wobei das Reaktionsprodukt nach der Neutralisation mit Aether ausgeschüttelt, kurze Zeit getrocknet und anschliessend sofort mit Trimethylamin versetzt wird. Dabei fällt ein Niederschlag aus, der wasserlöslich und hygroskopisch ist und bei dem es sich um das quartäre Ammoniumsalz handelt. Aus der abdekantierten Aetherlösung fallen nach dem Einengen weisse Blättchen aus, deren nähere Untersuchung zeigt, dass es sich um 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin handelt. Dieses ist recht stabil und verfärbt sich bei Zimmertemperatur erst nach Monaten leicht violett. Erwärmt man diese Verbindung dagegen auf 80°C, dann bildet sich in einigen Tagen ein violettes Harz, das in Hexan unlöslich ist und sich in Methanol spurenweise mit violetter Farbe löst. Es ist uns nicht gelungen, das violette Produkt in kristalliner Form zu erhalten. Vermutlich handelt es sich um ein uneinheitliches, salzartiges Polymeres.

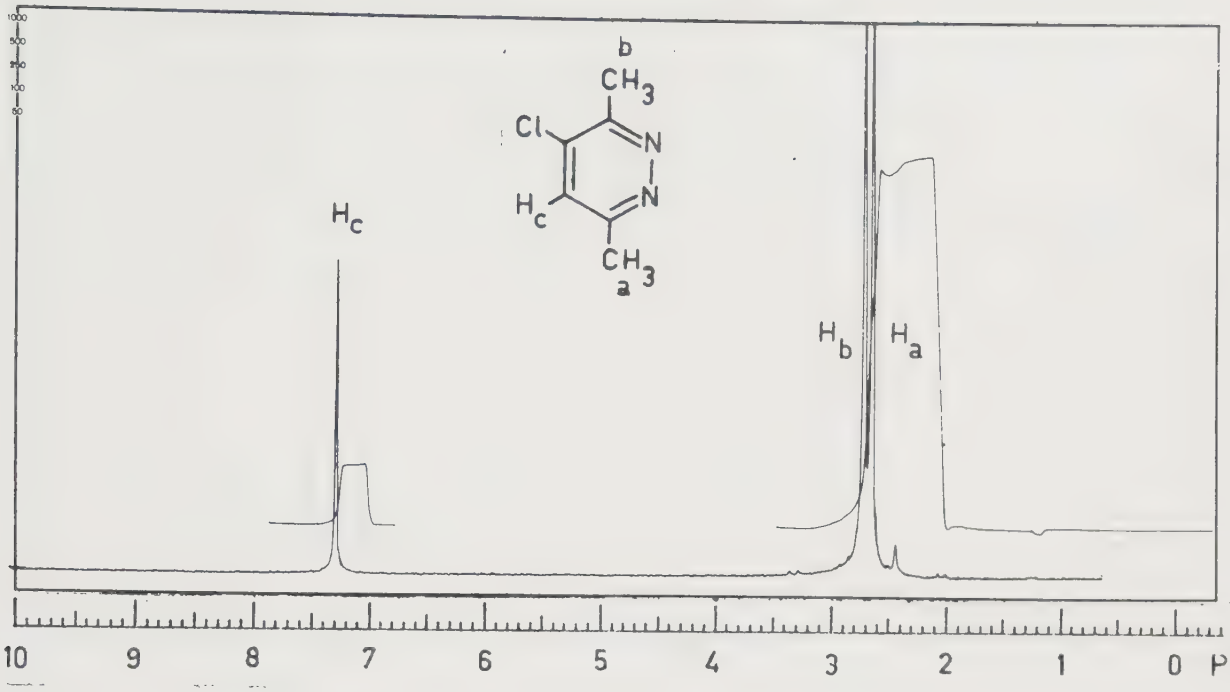
3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin lässt sich neben 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin NMR-spektroskopisch leicht nachweisen. Wird das mit Aether ausgeschüttelte und getrocknete Chlorierungsprodukt bei 0°C von Aether befreit, in Deuterochloroform gelöst und sofort spektrographiert, dann ergibt sich folgendes Spektrum:

Spektrum Gemisch (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

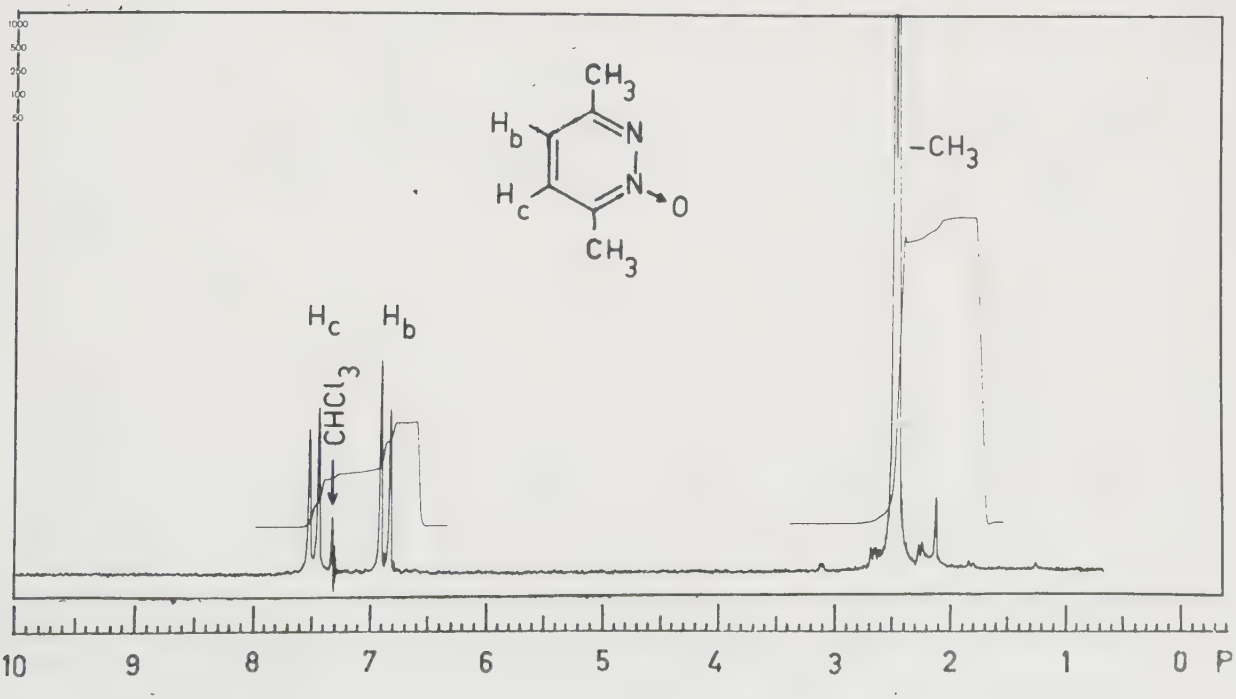


Vergleicht man das Spektrum mit dem des reinen 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazins, so erkennt man neben dessen Signalen ein Singulett bei 4,83 PPM, welches von den beiden Protonen der Chlormethylgruppe herrührt. Die zwei aromatisch gebundenen Protonen am Pyridazinring sind nicht aequivalent, sodass diese zwischen 7,31 und 7,54 PPM als AA'BB'-Spektrum erscheinen. Zudem ist das Signal einer der beiden Methylgruppen verschwunden. Als Vergleich ist auch das Spektrum des N-Oxids angeführt. Dieses zeigt im aromatischen Bereich ebenfalls ein AA'BB'-System.

4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin (Lösungsmittel: $CDCl_3$)



3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

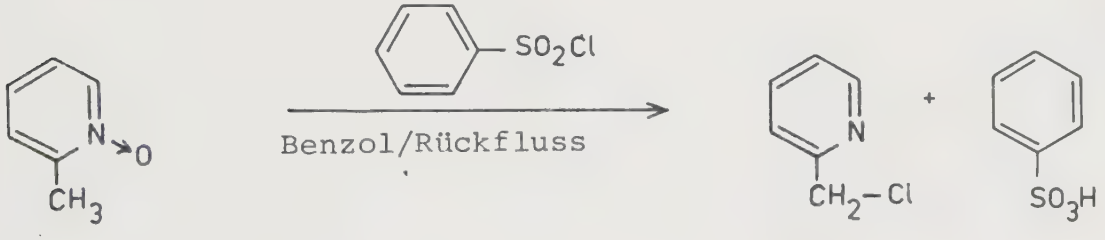


Zur Interpretation der Spektren siehe auch Kap. 4.1.7.

Aus den Integrammen des Spektrums lässt sich das Mengenverhältnis der beiden Produkte berechnen:
Bei der Chlorierung mit Phosphoroxichlorid entstehen 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin und 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin im Verhältnis von 21 : 79 %. Die japanischen Bearbeiter haben die Bildung des Chlormethylderivates übersehen. Die Zersetzlichkeit des Rohproduktes ist vor allem auf die Anwesenheit dieser Verbindung zurückzuführen.

4.1.4.3 Halogenierung mit Benzolsulfochlorid und Paratoluolsulfochlorid

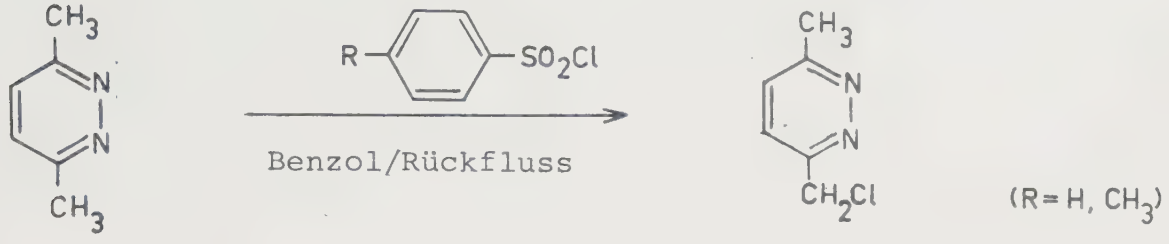
Neben der Halogenierung mit Phosphoroxichlorid sind noch weitere Methoden zur Ueberführung von N-Oxiden in Chlormethyl-heteroaromaten bekannt. Für 2-Picolin-1-oxid wurden solche Umsetzungen von VOZZA (40) beschrieben. Die besten Resultate konnten mit Benzolsulfochlorid erzielt werden:



71,8 %

Um die Anwendbarkeit dieser Reaktion auf ähnliche Moleküle zu prüfen, wird vorerst ein Vorversuch mit 2,5-Lutidin-N-oxid durchgeführt. Da sich auch nach mehrstündigem Kochen immer noch praktisch nur Edukt im Reaktionsgemisch befindet, wird der gleiche Versuch mit p-Toluolsulfochlorid wiederholt. Aber auch unter diesen Bedingungen bleibt der grösste Teil des Eduktes unverändert. Das Reaktionsgemisch färbt sich tief schwarz. Dünnschichtchromatographisch sind neben den beiden Edukten keine identifizierbare oder auftrennbare Verbindungen feststellbar. Unter den gleichen Bedingungen

ergibt 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid ein violettes, uneinheitliches Produkt, welches mit der Zeit harzig und fest wird.



Wiederholte Versuche zur Isolierung des reinen Chlormethylderivates zeigen, dass sich diese Methode nicht zur Herstellung grösserer Mengen 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin eignet. Das benötigte Produkt wird darum über das N-Oxid mit Phosphoroxichlorid hergestellt.

4.1.5 6-Methyl-pyridazinyl(3)-tetramethylammoniumchlorid

Wie bereits in 4.1.4.2 beschrieben, wird das quartäre Salz durch Einleiten von Trimethylamin in die aetherische Lösung von 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin hergestellt. Es handelt sich dabei um die bereits von WINBERG (4, 12) eingeführte Methode. Da das Salz sehr stark hygroskopisch ist und sich zum Teil auch zersetzt, wird es sofort weiterverarbeitet.

4.1.6 Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyridazinreihe

4.1.6.1 Die Eliminierung

Das quartäre Salz (vgl. 4.1.5) aus 10 g N-Oxid wird in 30 ml H_2O gelöst, mit Ag_2O in das Hydroxid überführt und unter Zugabe von Phenothiazin mit Toluol azeotrop destilliert.

Dabei entweicht Trimethylamin und im Reaktionsgefäss fällt ein schwerlösliches, hellgraues Produkt (Polymeres ?) aus. Am Schluss der Reaktion wird die Toluollösung heiss filtriert und das Toluol abdestilliert. Es bleiben als toluollösliches Reaktionsprodukt 600 mg zurück. Dieses Rohprodukt besteht nach dünnschichtchromatographischer Analyse aus drei Komponenten:

R_f - Wert: 0,80 (Phenothiazin)

R_f - Wert: 0,34

R_f - Wert: 0,26

(Kieselgel-Platte
Laufmittel: $MeCl_2$/MeOH = 9 : 1)

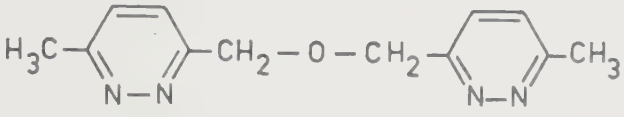
4.1.6.2 Auftrennung des Rohproduktes

Das Rohprodukt wird vorerst als Gemisch massenspektroskopisch untersucht. Dabei zeigen sich neben Phenothiazin hauptsächlich zwei Komponenten mit den Massen 230 und 212.
Uns interessiert vorallem die Verbindung mit der Masse 212, da diese dem Dimeren entspricht! Die Trennung erfolgt an einer Kieselgel-Säule (Chloroform).
Von den im Dünnschichtchromatogramm gefundenen zwei Hauptkomponenten ergibt die erste 15 mg (Fraktionen 23 bis 27) und die zweite 254 mg (Fraktionen 36 bis 43).

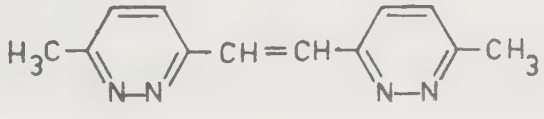
4.1.6.3 Identifizierung der Produkte

Die massenspektrometrische Untersuchung ergibt für die Fraktion Nr. 25 die Masse 212 und für die Fraktion Nr. 39 die

Masse 230. Die Verbindung mit der Masse 230 lässt sich aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisieren. Die Vermutung, dass es sich um α,α'-Bis [3-methyl-pyridazinyl(6)] -dimethyläther handelt, wird durch die Elementaranalyse und das NMR-Spektrum bestätigt.



Die Fraktionen mit der Masse 212 werden sublimiert, da aus der Lutidinreihe bekannt ist, dass die cyclischen Dimere sehr leicht durch Sublimation gereinigt werden können. Die Sublimation ergibt 7 mg Reinsubstanz mit der Masse 212. Das NMR-Spektrum ist aber mit der Struktur eines cyclischen Dimeren nicht vereinbar! Die Analyse des NMR-Spektrums und die Hochauflösung des Massenspektrums (siehe Kap. 4.1.7.2) zeigen, dass es sich um das Stilben handeln muss.



Da das Stilben genau die gleiche Masse besitzt wie die gesuchten cyclischen Dimere, wird das Eliminierungsrohprodukt mit kombinierter Gaschromatographie/Massenspektrometrie daraufhin untersucht, ob noch eine weitere Verbindung mit der Masse 212 vorliegt. Diese Untersuchung zeigt, dass neben dem Stilben kein weiteres Produkt mit der Masse 212 anwesend ist. Diese Untersuchung zeigt auch, dass sich als drittes Produkt 3-Hydroximethyl-6-methyl-pyridazin gebildet hat, aber in so kleiner Menge, dass die Isolierung praktisch unmöglich ist.

4.1.7 Spektren der Pyridazine

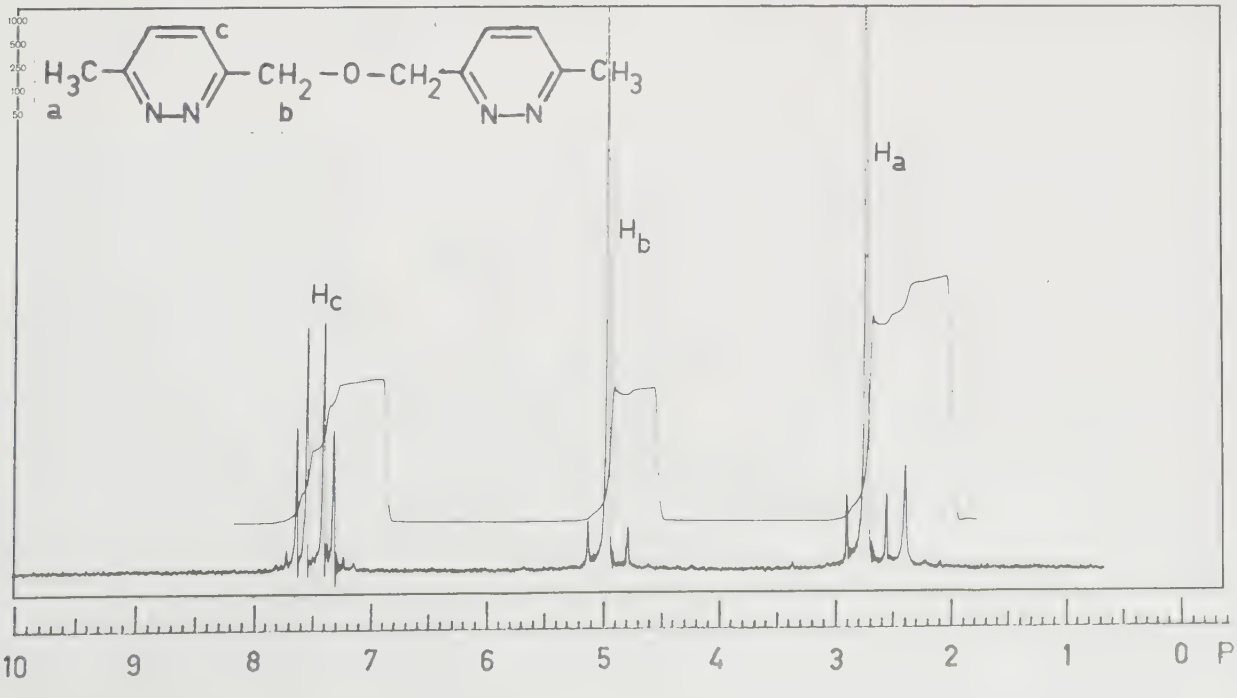
4.1.7.1 NMR-Spektren

3,6-Disubstituierte Pyridazine ergeben NMR-Spektren mit einem sehr einfachen Aufspaltungsmuster. Bei 3,6-Dimethyl-pyridazin sind die beiden Methylgruppen und die beiden aromatischen Protonen zur Spiegelebene symmetrisch. Man erhält darum nur zwei Singulette; eines bei 7,22 PPM für die beiden aromatischen Protonen und eines bei 2,60 PPM für die zwei Methylgruppen. Wird ein Proton in einer Methylgruppe substituiert, dann verliert das Molekül seine Symmetrieebene. Deshalb spalten die aromatischen Protonen zu einem AA'BB'-Spektrum auf.

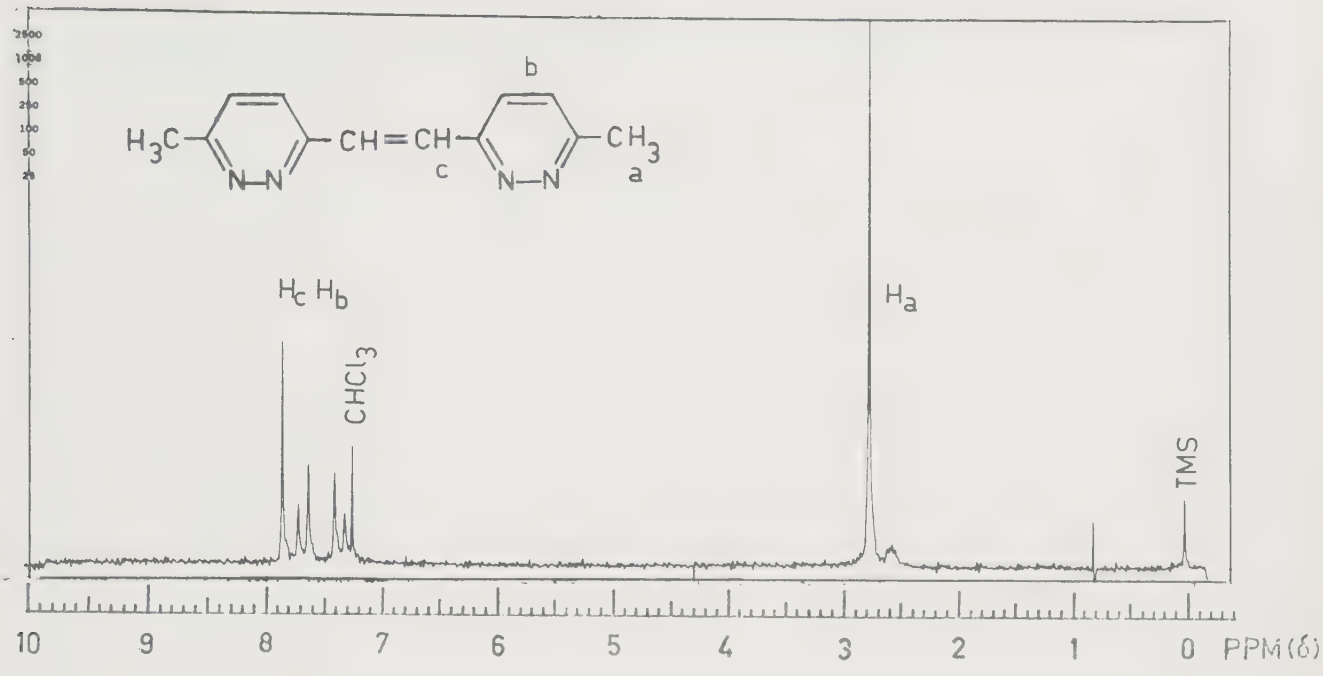
Beispiele: 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin (s. Kap. 4.1.4.2)
1,2-Bis-[3'-methyl-pyridazinyl(6')] -aethylen
α,α'-Bis-[3-methyl-pyridazinyl(6)] -dimethyläther

Die Spektren der beiden letzteren Verbindungen sind auch deshalb einfach, weil die beiden Pyridazinylsubstituenten aequivalent sind.

α,α'-Bis-[3-methyl-pyridazinyl(6)] -dimethyläther (LM: $CDCl_3$)



1,2-Bis-[3'-methyl-pyridazinyl(6')]-aethylen (LM $CDCl_3$)



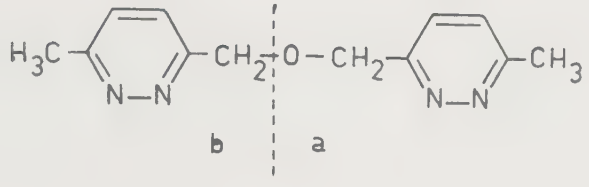
Das Spektrum des Stilbens ist insofern interessant, als die beiden Vinylprotonen bei tieferem Feld (7,85 PPM) absorbieren als die aromatischen Protonen.

4.1.7.2 Massenspektren

Die Massenspektren von Pyridazinen sind recht eingehend von WEININGER (41), BOWIE (42) und HEISS (43) untersucht worden. Als hauptsächliches Fragment-Ion wird immer $M-N_2$ gefunden, d.h. der Stickstoff wird abgespalten und es bilden sich nach WEININGER substituierte Cyclobutadien-Kationen. Nur die Pyridazin-N-oxide zeigen nach OGURA (44) eine andere Fragmentierung. Dort findet man als Hauptfragment ein Ion mit der Masse M-30, was einer Abspaltung von NO entspricht.

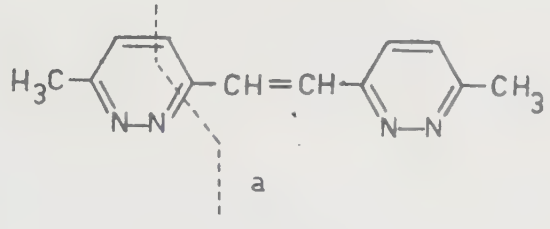
In folgender Tabelle seien deshalb nur die zur Identifizierung notwendigen Hochauflösungsspektren wiedergegeben:

α,α'-Bis-[3-methyl-pyridazinyl(6)]-dimethyläther



231 = $C_{12}H_{15}N_4O$(Δ2,7) = M+·H
202 = $C_{12}H_{14}N_2O$(Δ0,2) = M-N_2
187 = $C_{11}H_{11}N_2O$(Δ0,1) = M-N_2-·CH_3
173 = $C_{11}H_{13}N_2$(Δ0,2) = M-N_2-·CHO ?
159 = $C_{10}H_{11}N_2$(Δ1,3) = ?
123 = $C_6H_7N_2O$(Δ0,1) = a^+
108 = $C_6H_8N_2$(Δ1,1) = $(b+·H)^+$
107 = $C_6H_7N_2$(Δ1,6) = b^+

1,2-Bis-[3-methyl-pyridazinyl(6)]-aethylen

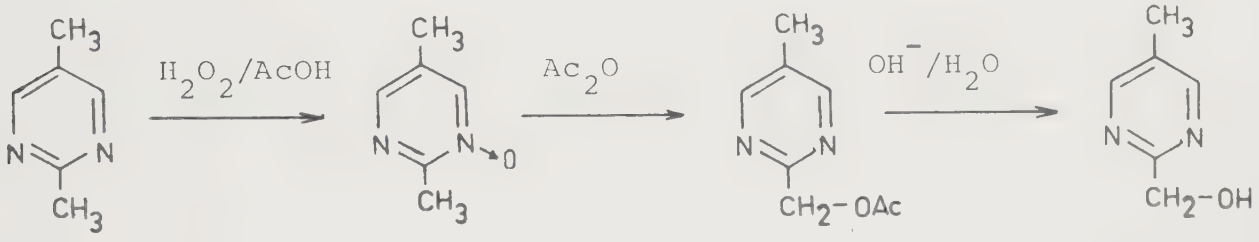


212 = $C_{12}H_{12}N_4$(Δ2,0) = M
184 = $C_{12}H_{12}N_2$(Δ1,9) = M-N_2
183 = $C_{12}H_{11}N_2$(Δ1,1) = M-N_2-·H
169 = $C_{11}H_9N_2$(Δ1,7) = M-N_2-CH_3
144 = $C_9H_8N_2$(Δ0,5) = a^+
115 = C_9H_7(Δ2,8) = 144-N_2-·H

4.2 Synthesen in der Pyrimidinreihe

In der Pyrimidinreihe besteht - wie im Falle von 2,5-Lutidin - die Möglichkeit, zwei isomere, zur Eliminierung geeignete Salze darzustellen (Ammoniumgruppe in 2- oder 5-Stellung).

Es wird vorerst versucht, 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin ausgehend von 2,5-Dimethyl-pyrimidin herzustellen.



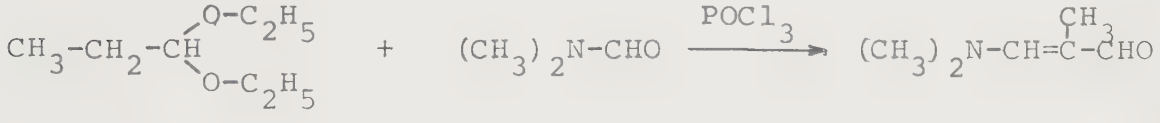
Ausgehend von 2,5-Dimethyl-pyrimidin wird das entsprechende N-Oxid hergestellt und dieses durch Boeckelheideumlagerung zum 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrimidin umgesetzt. Aus diesem lässt sich durch alkalische Verseifung das 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin herstellen. Letzteres kann nach der Methode von BAKER (45) in 2-Brommethyl-5-methyl-pyrimidin übergeführt werden, welches zur Herstellung des quartären Ammoniumbromids geeignet ist.

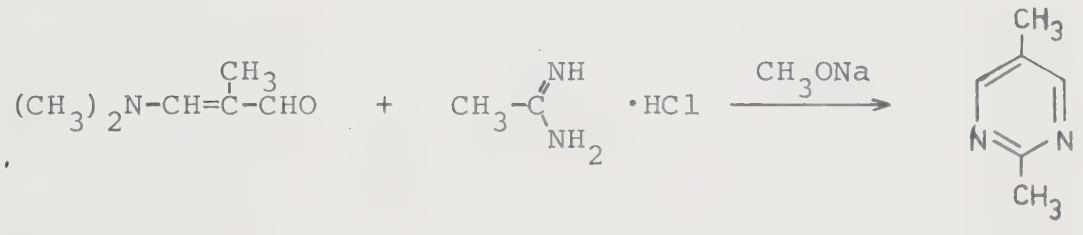
5-Brommethyl-2-methyl-pyrimidin muss nach einem anderen Verfahren hergestellt werden, da sich die Boeckelheideumlagerung nur für α-methylsubstituierte N-Oxide eignet. Es kann in einer achtstufigen Synthese, die in Kap. 4.2.5 beschrieben wird, aus dem kommerziell erhältlichen Bernsteinsäurediaethylester aufgebaut werden.

4.2.1 Herstellung von 2,5-Dimethyl-pyrimidin

Für die Darstellung von 2,5-Dimethyl-pyrimidin sind in der Literatur drei Methoden beschrieben:

a) Kondensation von 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein mit Acetamidinhydrochlorid nach BREDERECK (46). Ersteres wird nach einem Patent des "Istituto Chemioterapico Italiano S. p. A." (47) hergestellt.

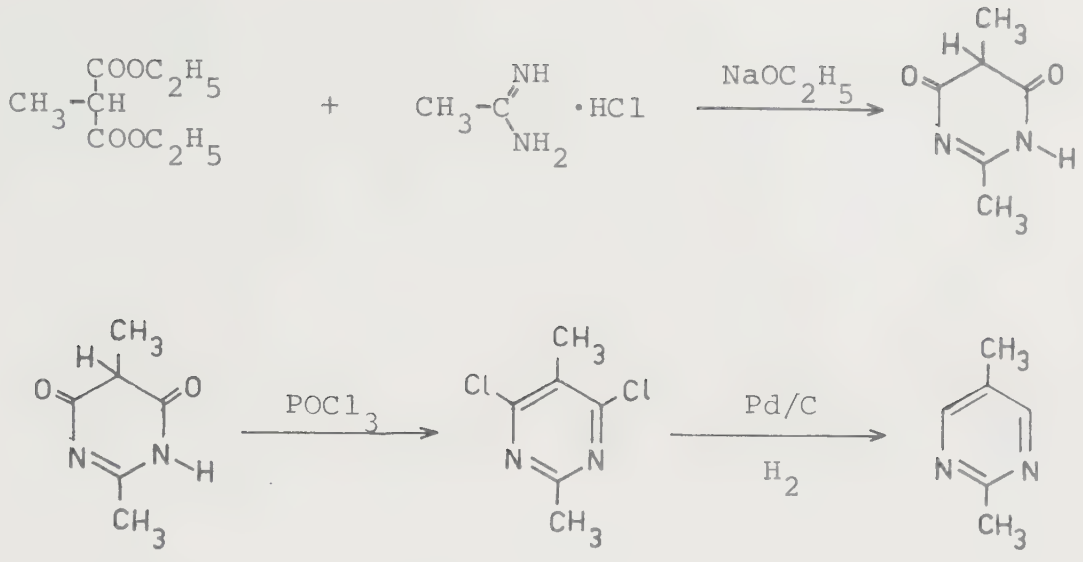




55 %

b) Kondensation von 1-Dimethylamino-3-dimethylimino-2-methyl-propen(1)-perchlorat mit Acetamidin-acetat nach WAGNER (48). Ersteres wird nach JUTZ (49) aus 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein synthetisiert, letzteres nach TAYLOR (50) aus Acetamidinhydrochlorid.

c) Kondensation von Methylmalonsäure-diäthylester und Acetamidin-hydrochlorid zu 2,5-Dimethyl-pyrimidin-4,6-dion, Chlorierung zum 4,6-Dichlor-2,5-dimethyl-pyrimidin nach HENZE (51) und katalytische Dechlorierung mit Palladium/Kohle zu 2,5-Dimethylpyrimidin nach WHITTAKER (52).



Vorerst wird versucht, 2,5-Dimethyl-pyrimidin nach der Methode a) herzustellen. Die Ausbeute an 3-Dimethylamino-2-methylacrolein ist aber sehr gering und lässt sich auch nach der Methode von ARNOLD (53) (Phosgen an Stelle von Phosphoroxichlorid) nicht wesentlich verbessern. Es werden darum schliesslich nach der Methode c) in mehreren Ansätzen 100 g 2,5-Dimethyl-pyrimidin synthetisiert.

4.2.2 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin

Das 2-Hydroximethylderivat wird, wie bereits oben beschrieben, über 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid und 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrimidin hergestellt.

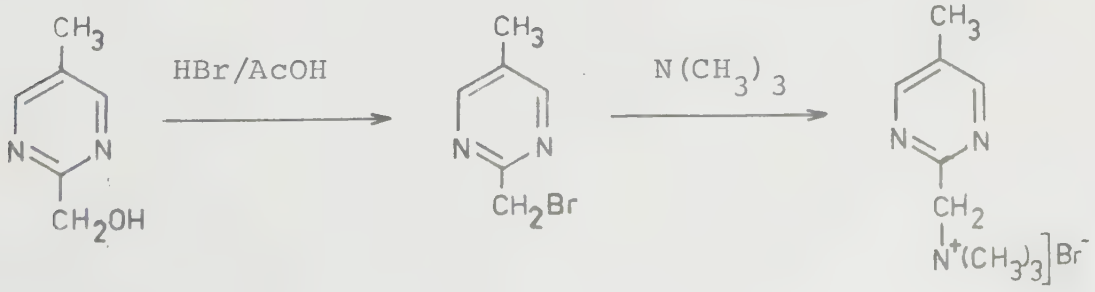
4.2.2.1 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid

In der Literatur ist eine grosse Zahl von Pyrimidin-N-oxiden beschrieben (54, 55, 56). Diese werden durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Eisessig unter den verschiedensten

Reaktionsbedingungen in Ausbeuten von einigen Prozenten bis zu 75 Prozent hergestellt. Eine Zusammenfassung aller bekannten Pyrimidin-N-oxide findet sich in (57). Da 2,5-Dimethyl-pyrimidin am ehesten mit 2-Methyl- und 5-Methyl-pyrimidin verglichen werden kann, werden die von WILEY (56) angewandten Reaktionsbedingungen übernommen. Er erhält dabei Ausbeuten von 31 bzw. 36 %. Nach dieser Methode wird von uns 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid in 30 % Ausbeute (umkristallisiert aus Tetrachlorkohlenstoff) erhalten. Es besitzt einen Schmelzpunkt von 105 - 106° C. Das NMR-Spektrum ist mit der angenommenen Struktur gut vereinbar (siehe Kap. 4.2.9.1). 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid wird anschliessend in Essigsäureanhydrid umgelagert. Da sich das Reaktionsprodukt beim Destillieren sehr leicht zersetzt, wird es nach einer einmaligen Destillation verseift. Dabei wird 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin in einer Gesamtausbeute (bezogen auf 2,5-Dimethyl-pyrimidin) von 3,9 % erhalten. Es wird aus n-Hexan umkristallisiert und hat einen Schmelzpunkt von 72 - 76° C. NMR-Spektrum siehe Kap. 4.2.5 (Vergleich von 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin mit 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin).

4.2.3 5-Methyl-pyrimidinyl(2)- tetramethylammoniumbromid

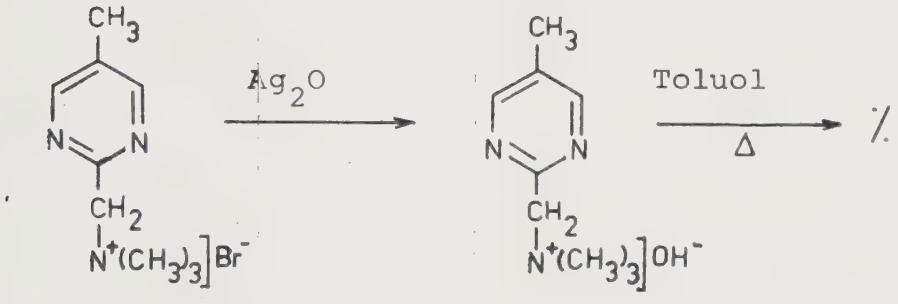
2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin wird mit HBr/Eisessig zu 2-Brommethyl-5-methyl-pyrimidin umgesetzt und ohne Reinigung des empfindlichen Reaktionsproduktes sofort in aetherischer Lösung mit Trimethylamin versetzt.



Das Trimethylammoniumsalz fällt dabei nicht kristallin, sondern in Form eines gelblichen Oeles aus. Nach der dünnschichtchromatographischen Analyse scheint der Gehalt an gesuchtem Reaktionsprodukt sehr klein zu sein.

4.2.4 Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyrimidinreihe (α-substituiert)

4.2.4.1 Die Eliminierung



Das quartäre Ammoniumsalz wird nach dem bekannten Verfahren (12) eliminiert. Es bildet sich dabei sehr wenig Polymeres. Der toluollösliche Anteil wiegt 110 mg.

4.2.4.2 Trennung der Produkte

Nach dünnschichtchromatographischer Analyse (Kieselgel, CH_3OH/CH_2Cl_2 1 : 9) erweist sich das rohe Reaktionsprodukt als sehr uneinheitlich. Im Massenspektrum treten neben der Masse 199 (Phenothiazin) besonders die Massenzahlen

m/e 228
m/e 214
m/e 124

hervor. Die Masse 212 für das gesuchte Dimere ist nicht nachweisbar. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel/$CHCl_3$). Die dünnschichtchromatographische und massenspektrometrische Untersuchung der wichtigsten Fraktionen ergab die in untenstehender Tabelle angeführten Resultate:

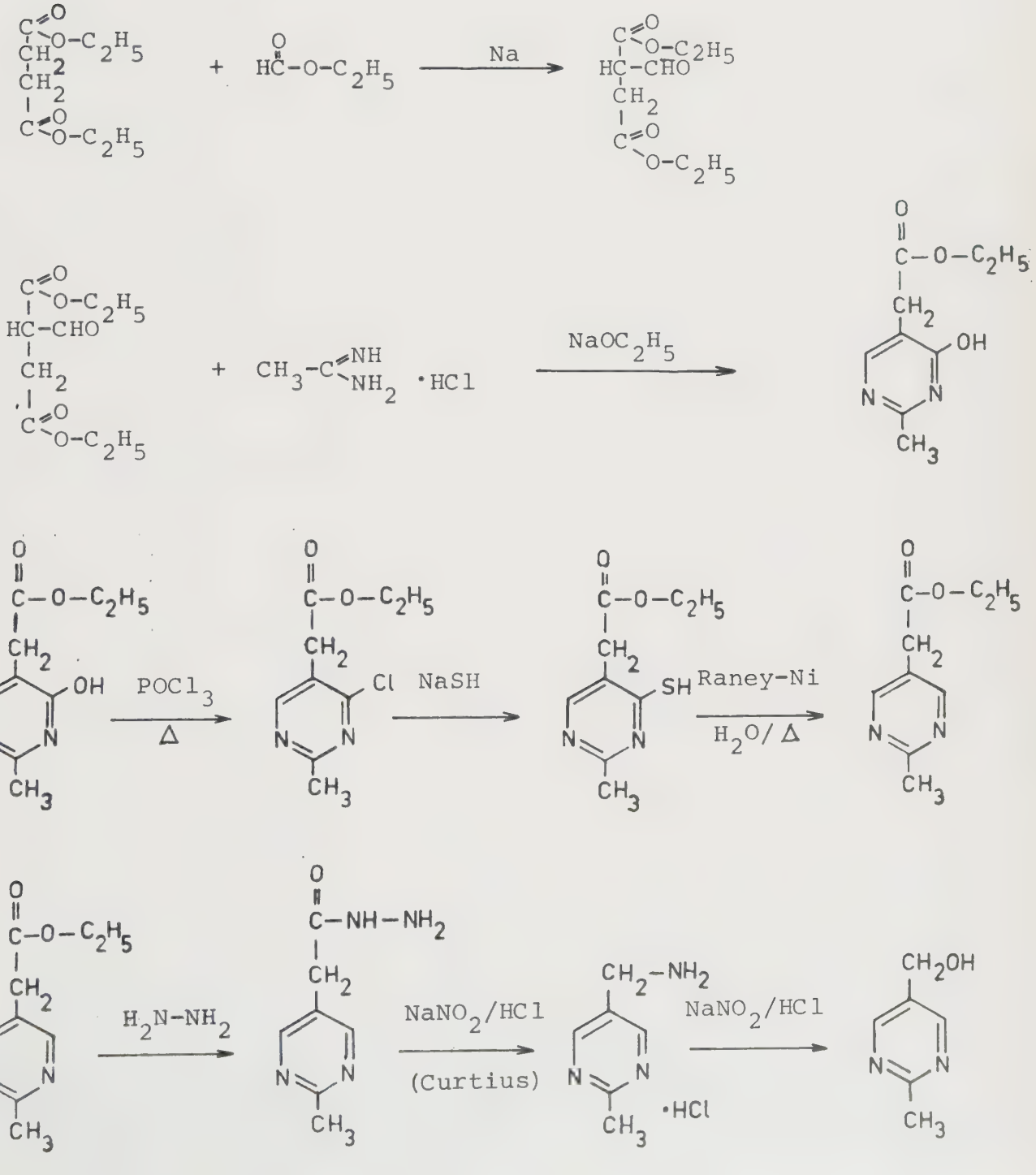
Frakt. No.	R_f-Werte Kieselgel CH_2Cl_2/CH_3OH 9 : 1	Menge	Hauptkomponente m/e + Struktur	Nebenkomponenten m/e + Struktur
9	0.68	21	124 -5-methanol	
22	0.57	24	228	199 Phenothiazin
41	0.40	8	320 Lineares Trimeres	424 Lineares Tetrameres
				214 ?
				228
47	0.17	13	keine identifizierbaren Produkte	

Resultat:

Bei der Eliminierungsreaktion entsteht kein cyclisches Dimeres. Neben den linearen Polymeren mit drei und vier Pyrimidineinheiten kann nur ein Pyrimidinyl-methanol mit der Masse 124 nachgewiesen werden. Dieser Alkohol wurde mit 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin (siehe Kap. 4.5.2) und 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin gaschromatographisch verglichen. Dieser Vergleich zeigt eindeutig, dass es sich bei dem Eliminierungsprodukt um 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin handelt. Dieses Ergebnis ist mit den in der Lutidinreihe gefundenen Resultaten und den HMO-Berechnungen für 2,6-Diaza-parachinodimethan gut zu erklären.

4.2.5 Herstellung von 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin

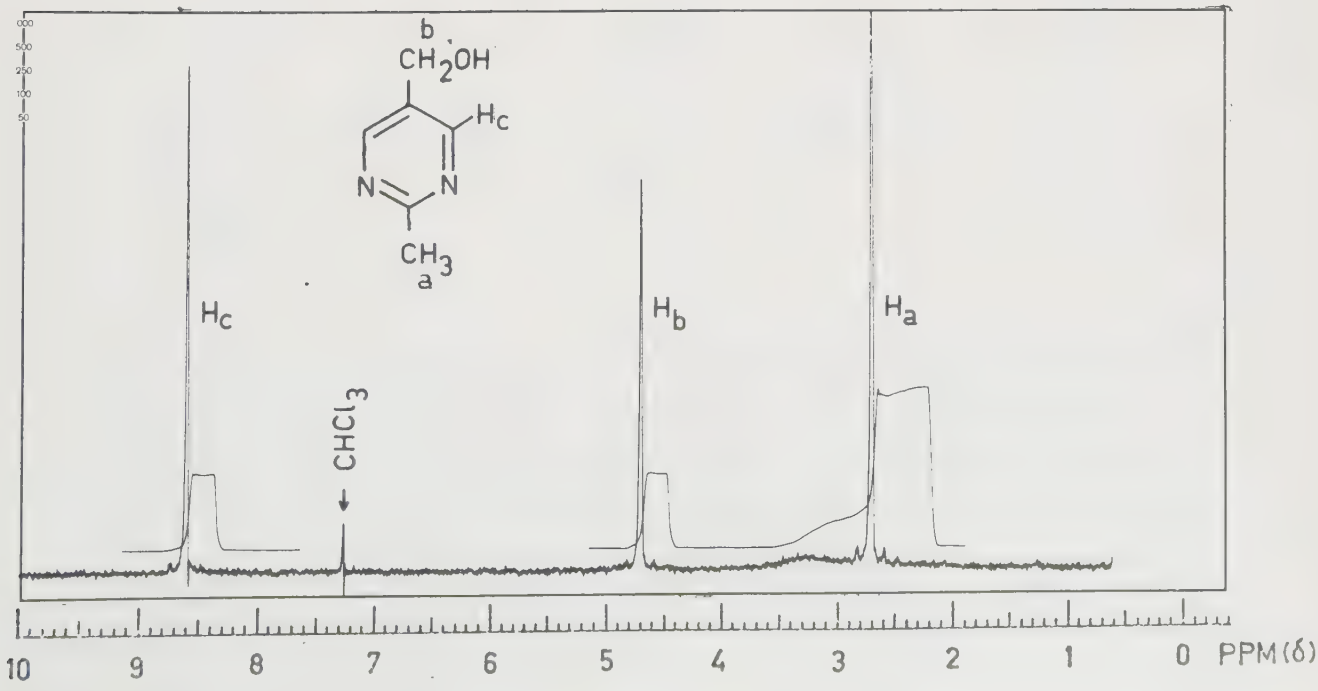
Wie bereits weiter oben erwähnt, kann 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin nach einem in der Literatur beschriebenen Verfahren synthetisiert werden. Die Synthese erfolgt nach folgendem Reaktionsschema:



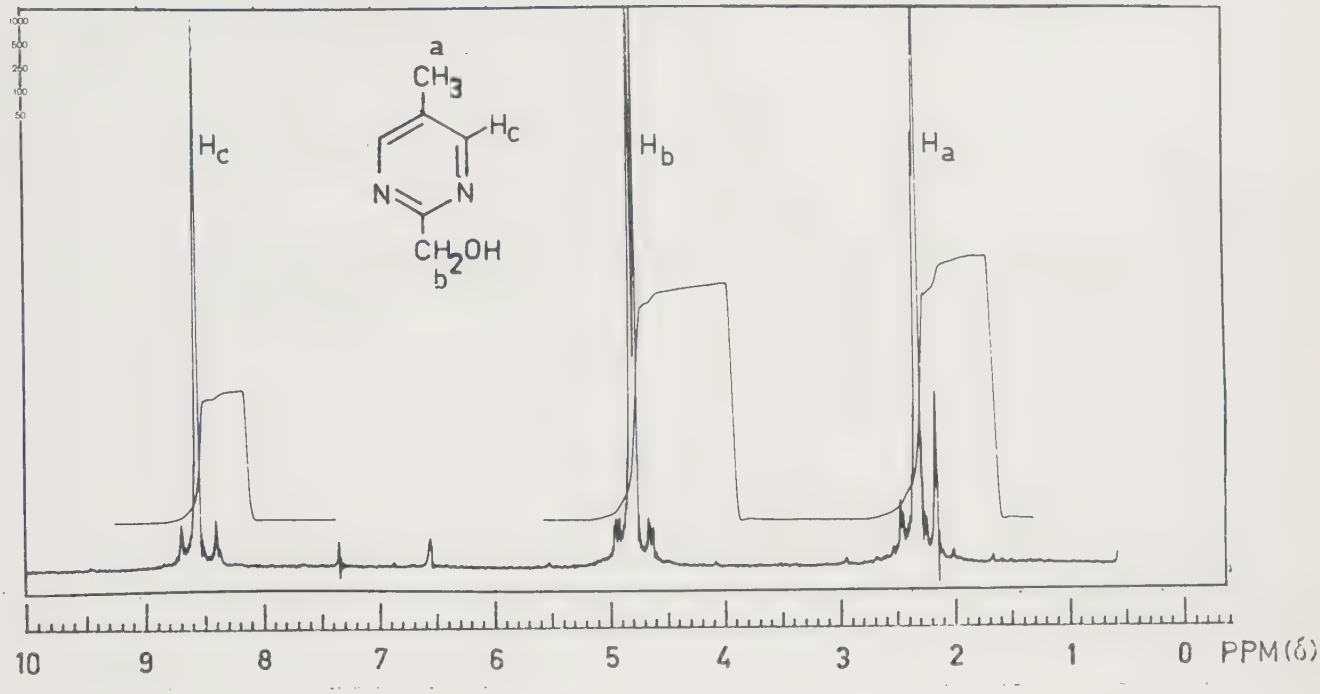
4-Hydroxi-2-methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäureaethylester wird nach ANDERSAG (58) aus dem nach WISLICENIUS (59) hergestellten Formylbernsteinsäureester und Acetamidinhydrochlorid dargestellt. Die 4-Hydroxi-gruppe wird nach ANDERSAG (58) mit Phosphoroxichlorid durch Chlor substituiert. Die reduktive Eliminierung des Chloratoms erfolgt nach SCHELLENBERGER (60) über das 4-Mercaptoderivat und Entschwefelung mit Raney-Nickel. Das aus dem Ester hergestellte Hydrazid kann anschliessend durch Abbau nach Curtius in das 5-Hydroximethylderivat übergeführt werden. In mehreren Ansätzen werden 50 g 2-Methylpyrimidinyl(5)-essigester dargestellt. 20 g werden zur Darstellung von 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin verwendet. Der Rest wird für die in Kap. 4.2.8 beschriebenen Versuche eingesetzt.

Das NMR-Spektrum sei mit demjenigen des in Kap. 4.2.2 hergestellten 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidins verglichen:

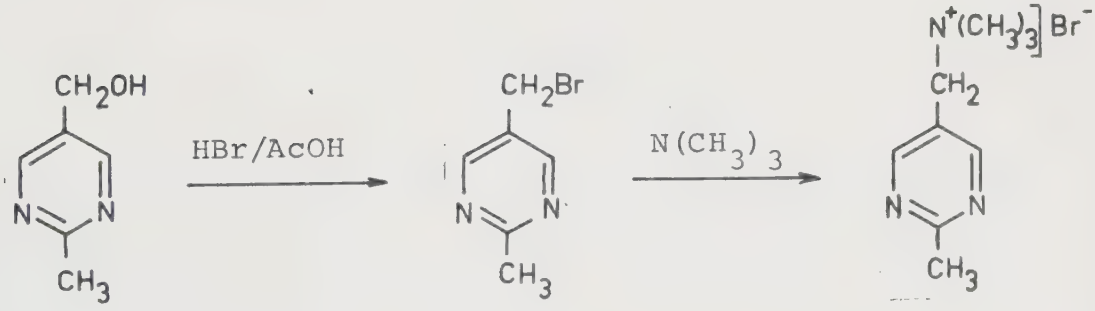
5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin (LM: $CDCl_3$)



2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin (LM: $CDCl_3$)



4.2.6 2-Methylpyrimidinyl(5)-tetramethylammoniumbromid



Die Bromierung und die Herstellung des quartären Ammoniumbromides erfolgen wie im Kap. 4.2.3 für 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin beschrieben. Das 5-Brommethyl-2-methyl-pyrimidin lässt sich dünnschichtchromatographisch mit einem R_f - Wert von 0,57 (Kieselgel $MeCl_2$/MeOH = 9 : 1) nachweisen. Bei der Darstellung des Brommethylderivates und des

Ammoniumsalzes ergaben sich die bei der isomeren Verbindung (Kap. 4.2.3) beschriebenen Schwierigkeiten. Auch hier fällt das Ammoniumsalz in unreiner Form als gelbliches Oel aus.

4.2.7 Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyrimidinreihe (β-substituiert)

4.2.7.1 Die Eliminierung

Das oben hergestellte 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-tetramethyl-ammoniumbromid wird mit Silberoxid zum quartären Ammoniumhydroxid umgesetzt und dieses der Eliminierungsreaktion unterworfen. Ausgehend von 3,0 g 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin werden, neben Spuren toluolunlöslicher Polymerer, 240 mg toluollösliches Produkt erhalten.
Das Massenspektrum zeigt eindeutig drei Hauptkomponenten mit den Massenzahlen

m/e 124
m/e 199 (Phenothiazin)
und m/e 230 (schwach)

Eine Verbindung mit der Masse 212 (cyclisches Dimeres ?) kann nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Ein sehr schwacher Peak mit der Massenzahl m/e 212 könnte ebenso von einem Fragment-Ion herrühren.

4.2.7.2 Trennung der Produkte

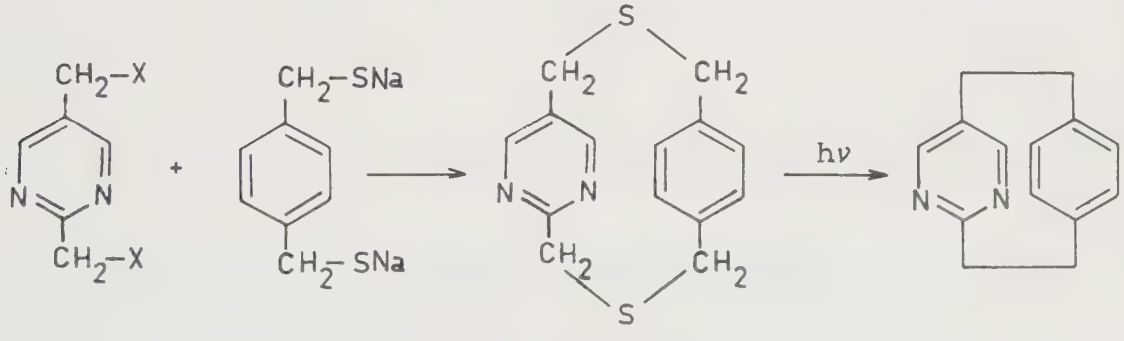
Die säulenchromatographische Trennung ergibt neben Phenothiazin in den Fraktionen 28 bis 32 insgesamt 140 mg eines

Hauptproduktes, welches aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert werden kann (Smp.: 103-5°C). Massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass es sich um 5-Hydroximethyl-2-methylpyrimidin handelt, das in einer Ausbeute von 4,6 Prozent anfällt. Wegen der geringen Menge kann die Verbindung mit der Masse 230, bei der es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um den Bis-äther handelt, nicht in reiner Form isoliert und eindeutig identifiziert werden.

4.2.8 Vorversuche zur photochemischen Synthese von [2.2] (2,5)Pyrimidinophanen

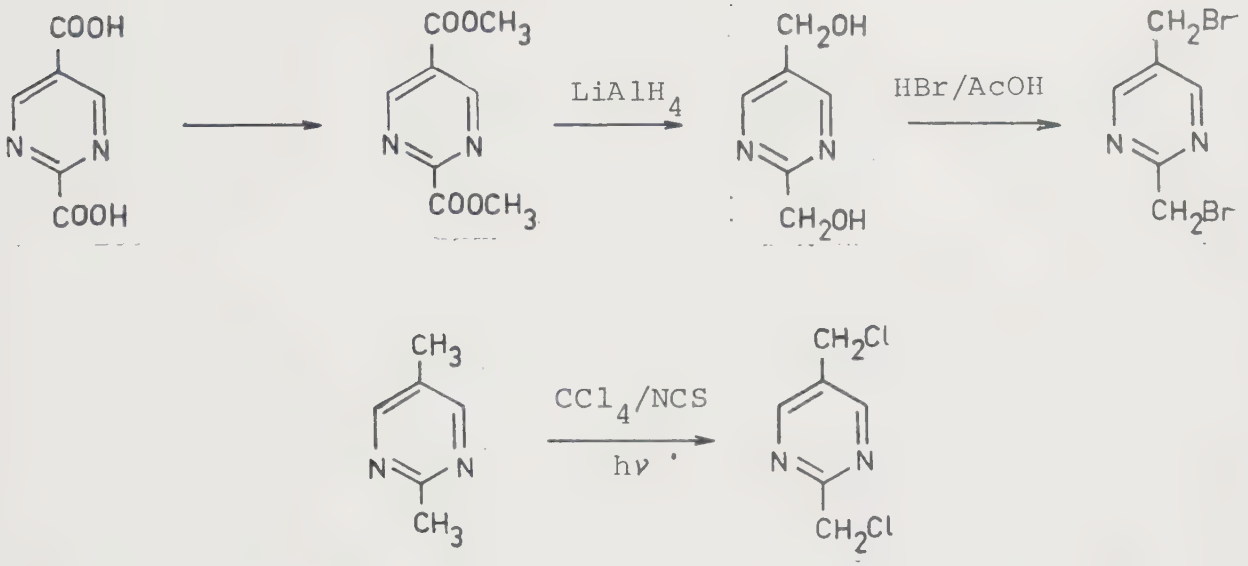
Da in neuerer Zeit von BRUHIN (61) cyclische Sulfide mit einer Benzol- und einer Pyridineinheit synthetisiert werden konnten, die sich photochemisch zu [2] Paracyclo [2] (2,5)pyridinophan umsetzen liessen, sollen im folgenden die zur Synthese von [2] Paracyclo [2] (2,5)pyrimidionophan geeigneten Edukte hergestellt werden.

Für die projektierte Synthese werden die noch unbekannten 2,5-Bis-halogenmethyl-pyrimidine benötigt.



Diese sollten entweder aus der Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und anschliessende Bromierung mit HBr/Eisessig oder durch photochemische

Seitenkettenhalogenierung von 2,5-Dimethyl-pyrimidin dargestellt werden können.

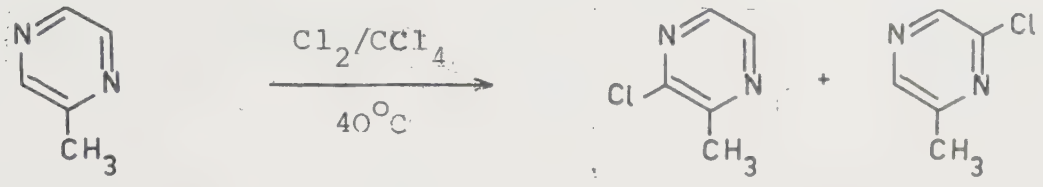


Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure konnte,trotz wiederholten Versuchen, bis heute noch nicht hergestellt werden! Ausgehend von in den vorangehenden Kapiteln beschriebenen Pyrimidinderivaten wird versucht, diese unbekannte Carbonsäure aufzubauen. Ausgehend von dieser Verbindung soll dann 2,5-Bis-brommęthyl-pyrimidin dargestellt werden. Im weiteren wird versucht, durch photochemische Seitenkettenhalogenierung 2,5-Bis-chlormethyl-pyrimidin darzustellen.

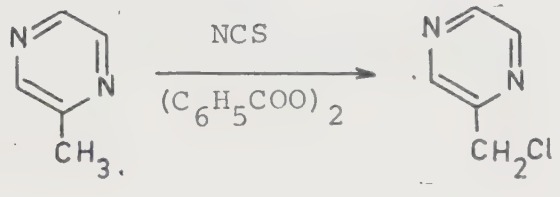
4.2.8.1 Photochemische Seitenkettenhalogenierung

Die in der aromatischen Chemie beschriebene Seitenkettenhalogenierung bereitet in der heterocyclischen Reihe oft Schwierigkeiten, da vielfach auch unter radikalischen Bedingungen Kernsubstitutionen bevorzugt ablaufen.

2-Methyl-pyrazin ergibt bei der Chlorierung mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff als Hauptprodukt 2-Chlor-3-methyl-pyrazin und als Nebenprodukt 2-Chlor-6-methyl-pyrazin (62).



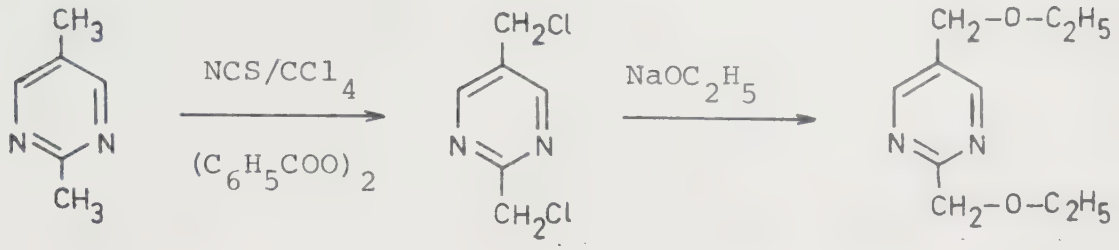
Erst in neuerer Zeit gelang die Seitenkettenhalogenierung von 2,3-Dimethyl-pyrazin (63) und von 2,6-Dimethyl-pyrazin (64) zu den entsprechenden Bis-chlormethyl-pyrazinen.
Dabei wurde das entsprechende Pyrazin in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Bestrahlen mit UV-Licht Chlor eingeleitet.
Im Fall des 2-Methyl-pyrazins konnte ebenfalls eine Seitenkettenhalogenierung mit N-Chlorsuccinimid in Anwesenheit



einer katalytischen Menge Dibenzoylperoxid (64) erreicht werden.
Vor kurzem wurde von KLEMM (65) die Seitenkettenchlorierung von 2,3-Lutidin und 3,4-Lutidin mit N-Chlorsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff unter Bestrahlung mit UV-Licht beschrieben. Er erzielte dabei Ausbeuten von 77 % bzw. 67 %, wobei er die Produkte als Chlorhydrat isolierte.

Es wird versucht, das von HIRSCHBERG (64) angewandte Verfahren auf 2,5-Dimethyl-pyrimidin zu übertragen. Das vermutlich sehr zersetzliche, chlorierte Produkt wird an-

schliessend sofort veräthert und massenspektrometrisch

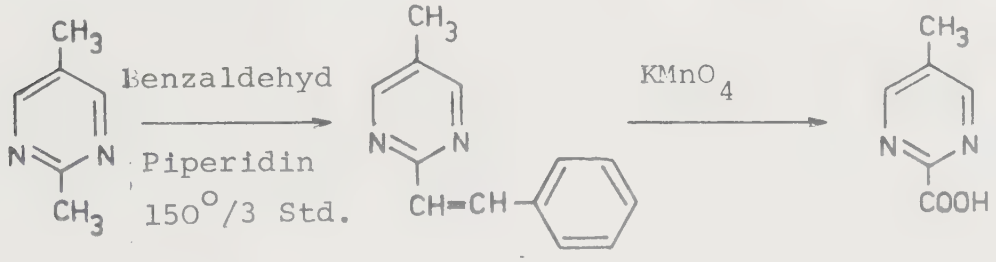


untersucht. Das Massenspektrum und die dünnschichtchromatographische Analyse zeigen, dass sich ein sehr uneinheitliches Produkt gebildet hat. Die entstandene Mischung aus Mono- und Diäthern kann auch durch Vakuumdestillation nicht in reine Fraktionen aufgetrennt werden.
Wird die gleiche Reaktion mit UV-Licht (anstelle von Dibenzoylperoxid) durchgeführt, so erhält man kein besseres Resultat. In diesem Falle reagiert das Edukt eher noch schlechter. Nach 48 Stunden sind immer noch grosse Mengen Edukt und nur sehr wenig Produktegemisch nachweisbar.
Die Seitenkettenhalogenierung von 2,5-Dimethyl-pyrimidin mit N-Chlorsuccinimid eignet sich also nicht zur Darstellung von reinem Bis-chlormethyl-derivat.

4.2.8.2 Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure

Die Oxidation von Methyl- und Dimethyl-pyrimidinen mit Kaliumpermanganat oder Salpetersäure ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden (66). Die Methylgruppe in 5-Stellung konnte nach diesem Verfahren überhaupt nicht oxidiert werden! Methylgruppen in α-Stellung zu den N-Atomen können in vielen Fällen oxidativ in Carboxigruppen verwandelt werden. Dabei spielt der Einfluss der weiteren Substituenten eine grosse Rolle. Während zum Beispiel 5-Chlor-4-carboxi-2-methyl-pyrimidin mit Salpetersäure zur entsprechenden Dicarbon-

säure oxidiert werden kann (67), ist dies bei 5-Brom-4-carboxi-2-methyl-pyrimidin nicht möglich (68).
In vielen Fällen, in denen die direkte Oxidation zu Carbonsäuren nicht möglich war, erwies es sich als vorteilhaft,die Methylgruppen vor der Oxidation in Styrylgruppen umzuwandeln. Auf diese Weise konnte zum Beispiel



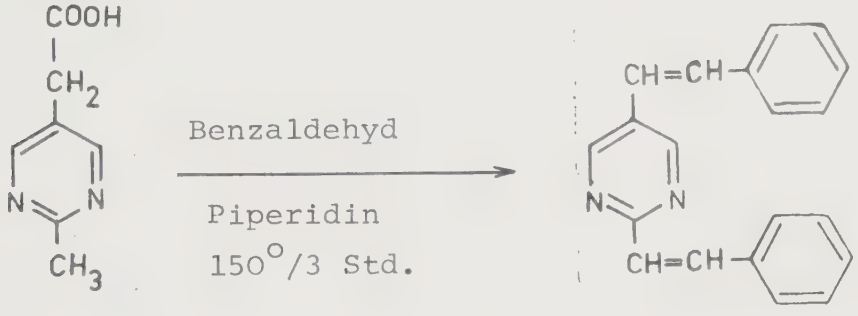
aus 2,5-Dimethyl-pyrimidin 2-Carboxi-5-methyl-pyrimidin hergestellt werden (69). Also auch in diesem Fall wird die 5-Methylgruppe durch das Oxidationsmittel nicht angegriffen. Nach PERKAMPUS (70) lässt sich 5-Methyl-pyrimidin nicht mit Benzaldehyd kondensieren. Er erwähnt als beste Methode zur Herstellung von 5-Styryl-pyrimidin die Perkin-Synthese mit Pyrimidin-5-aldehyd und anschliessender Decarboxylierung.
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von 5-Styryl-pyrimidin bietet die Umsetzung von Pyrimidin-5-essigsäure mit Aldehyden (70). Es ist dies ein bekanntes Verfahren, welches schon zur Darstellung von Stilben aus Phenylessigsäure (71) und 3-Styryl-pyridin aus Pyridin-3-essigsäure (72) angewandt wurde. Aufgrund der beschriebenen Reaktionen mit 2-Methyl-pyrimidin und Pyrimidin-5-essigsäure, sollte auch hier die Synthese von 2,5-Distyryl-pyrimidinen durch Kondensation von 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure mit Aldehyden möglich sein. Die Oxidation des Distyrylderivates müsste zu der unbekannten Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure führen.

a) 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure

Aus dem in Kap. 4.2.5 beschriebenen 2-Methyl-pyrimidinyl (5)-essigsäureaethylester wird durch alkalische Verseifung (nach dem von ZYMALKOWSKI (73) für die Herstellung von Pyrimidin-5-essigsäure angewandten Verfahren) 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure dargestellt.

b) 2,5-Distyryl-pyrimidin

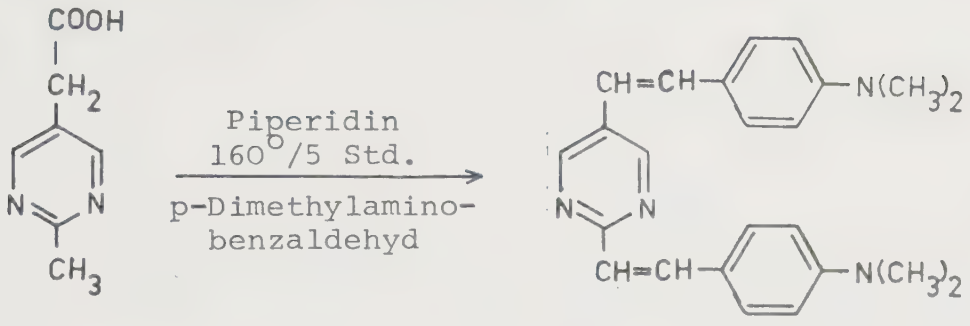
Die Kondensation von 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure mit Benzaldehyd bei 150° liefert nur in sehr kleiner Ausbeute das gesuchte Distyrylderivat.



Zur Erreichung höherer Ausbeuten müsste vermutlich bei höherer Temperatur und unter Druck gearbeitet werden (vgl. dazu die Untersuchungen von PERKAMPUS (70)). 2,5-Distyryl-pyrimidin kristallisiert aus Chlorbenzol in blassgelben Kristallen, welche bei 186-188°C schmelzen. NMR- und Massenspektrum bestätigen die angenommene Struktur.

p-Dimethylamino- und p-Methoxibenzaldehyd reagieren bekanntlich mit aktivierten CH_2-Gruppen merklich besser als der unsubstituierte Benzaldehyd. Es soll darum versucht werden, mit diesen Aldehyden zur Oxidation geeignete 2,5-Distyryl-pyrimidine aufzubauen.

c) 2,5-Bis-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin

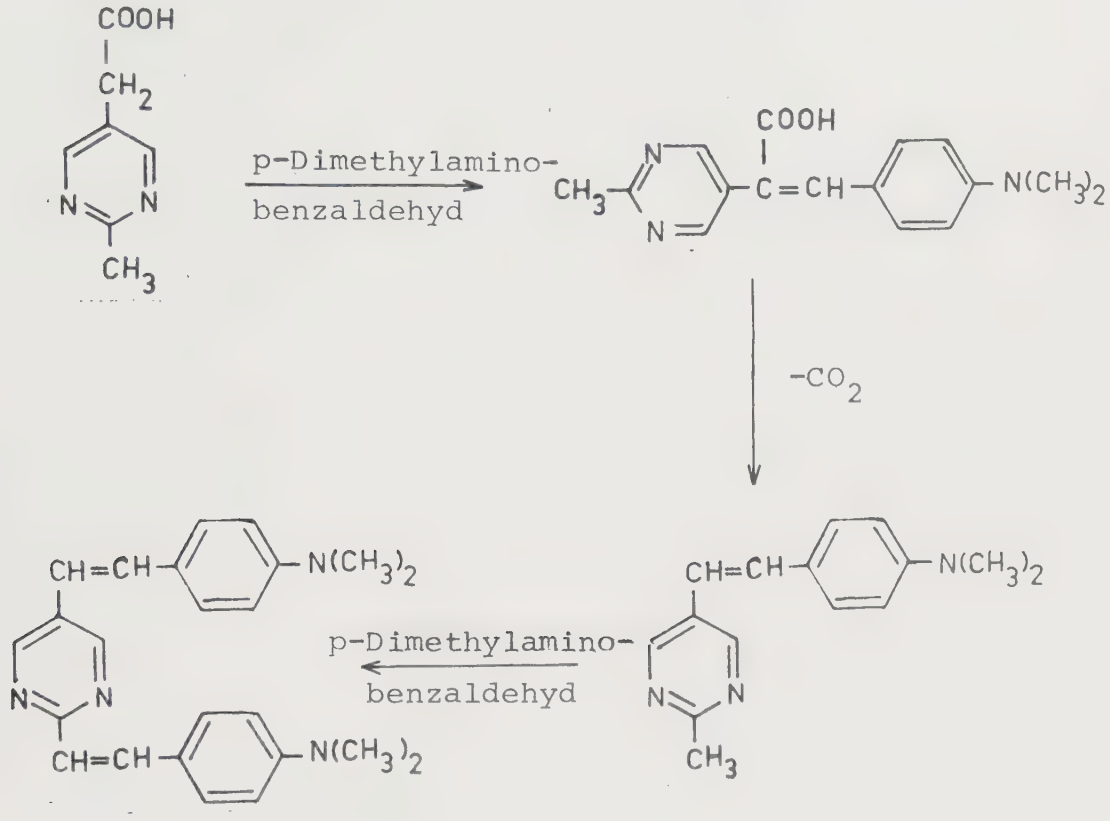


Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsablaufes zeigt, dass sich drei im UV-Licht fluoreszierende Produkte bilden, deren flächenmässige Anteile praktisch konstant bleiben.
Die massenspektrometrische Untersuchung spricht für die Anwesenheit von drei Hauptkomponenten mit den Massenzahlen

m/e 370 (Distyryl-)
m/e 283 (Monostyryl-carbonsäure)
m/e 239 (Monostyryl-)

Das Rohprodukt aus einem grösseren Ansatz (6,1 g 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure, 190°C, 24 Stunden) wird säulenchromatographisch aufgetrennt.
Zur vollständigen Reinigung der drei Komponenten müssen die Fraktionen z. T. noch dickschichtchromatographisch aufgetrennt werden. Die Strukturen der isolierten Verbindungen ergeben sich aus den Massen- und insbesondere aus den NMR-Spektren.
NMR-Spektren siehe Kap. 4.2.9.

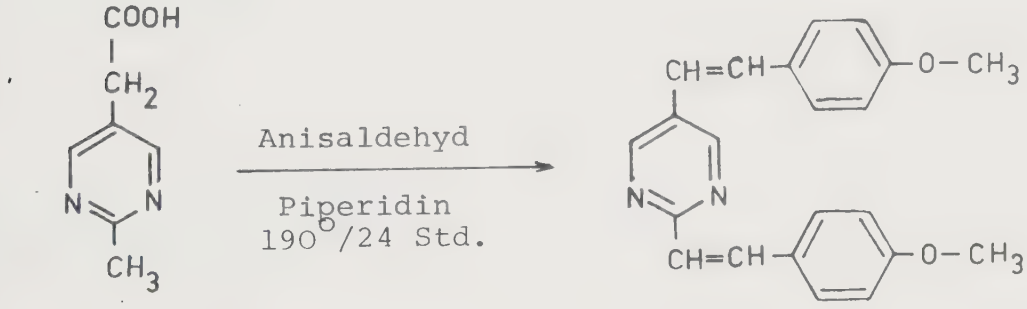
Aus der Strukturaufklärung der zwei Monostyrylderivate ergibt sich ein Hinweis auf den stufenweisen Reaktionsablauf:



Vorerst kondensiert eine Aldehydmolekel mit der zur Carboxylgruppe benachbarten CH_2-Gruppe, da deren Wasserstoffatome acider sind als die Wasserstoffatome der CH_3-Gruppe in 2-Stellung. Das entstandene Carboxi-styryl-derivat (welches übrigens bereits früher als Zwischenprodukt bei der Kondensation von Pyrimidin-5-essigsäure mit Benzaldehyd erwähnt wurde, aber nicht isoliert werden konnte (70)) decarboxyliert zur Monostyrylverbindung, welche anschliessend mit einer zweiten Aldehydmolekel zum Distyrylderivat kondensiert.

d) 2,5-Bis-(4'-methoxi-styryl)-pyrimidin

Da die Herstellung von 2,5-Bis-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin wegen den aufwendigen Reinigungsoperationen nicht zur Gewinnung grösserer Mengen geeignet ist, wird die Kondensation mit Anisaldehyd untersucht. Diese hat sich bei der Herstellung von 2,5-Bis(4'-methoxi-styryl)-pyrazin gut bewährt. Allerdings wurde bei dieser von MAGER (74) beschriebenen Synthese in saurem Medium (Zinkchlorid) gearbeitet. Diese Methode hat sich - wie Vorversuche zeigten - bei der Kondensation von 2-Methyl-pyrimidin-5-essigsäure mit Benzaldehyd nicht geeignet. Es wird deshalb versucht, in basischem Medium (Piperidin) mit Anisaldehyd zu kondensieren.



Auch diese Kondensationsreaktion führt zu einem sehr uneinheitlichen Produkt. Durch Kristallisation aus Dimethylformamid kann die reine Distyrylverbindung aber leicht isoliert werden. Die Strukturaufklärung erfolgt durch das Massen- und NMR-Spektrum.

e) Oxidation der substituierten 2,5-Di-styryl-pyrimidine

Aus der Literatur (68, 74) ist bekannt, dass Styryl-pyrimidine und Distyryl-pyrazine mit Kaliumpermanganat zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert werden können.

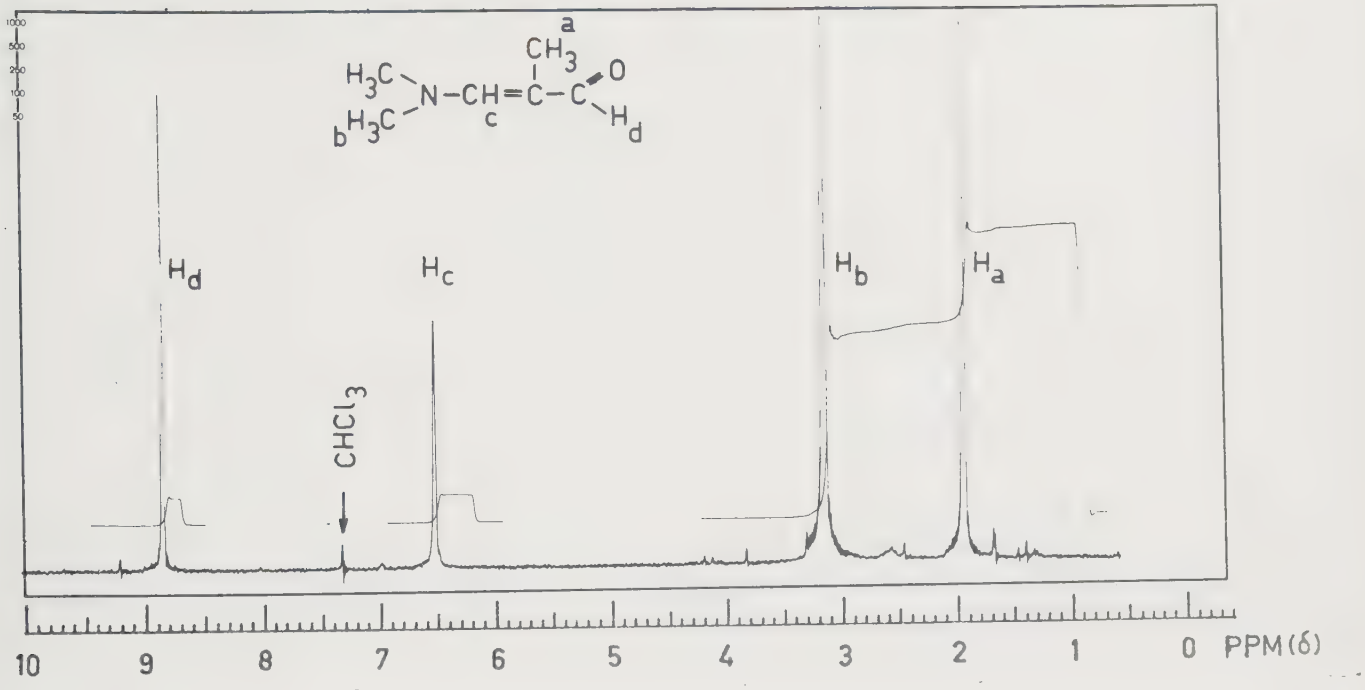
Grosse Schwierigkeiten bereitete dabei aber die Trennung der entstandenen Pyrazin-2,5-dicarbonsäure von der gleichzeitig gebildeten Anissäure (74). Die beiden Säuren konnten nur nach Veresterung, dank dem grossen Löslichkeitsunterschied der beiden Methylester, voneinander getrennt werden.
Die Oxidation von 2,5-Bis-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin ergibt erwartungsgemäss ein schwer trennbares Produktegemisch. Die massenspektrometrische Untersuchung des sodalöslichen Anteils zeigt aber, dass es sich im wesentlichen um die beiden Carbonsäuren handelt Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure kann also auf diese Weise hergestellt werden. Die präparative Trennung von Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure und 4-Dimethylamino-benzoesäure resp. Anissäure wird im Rahmen einer anderen Arbeit genauer untersucht.

4.2.9 NMR-Spektren der Pyrimidine

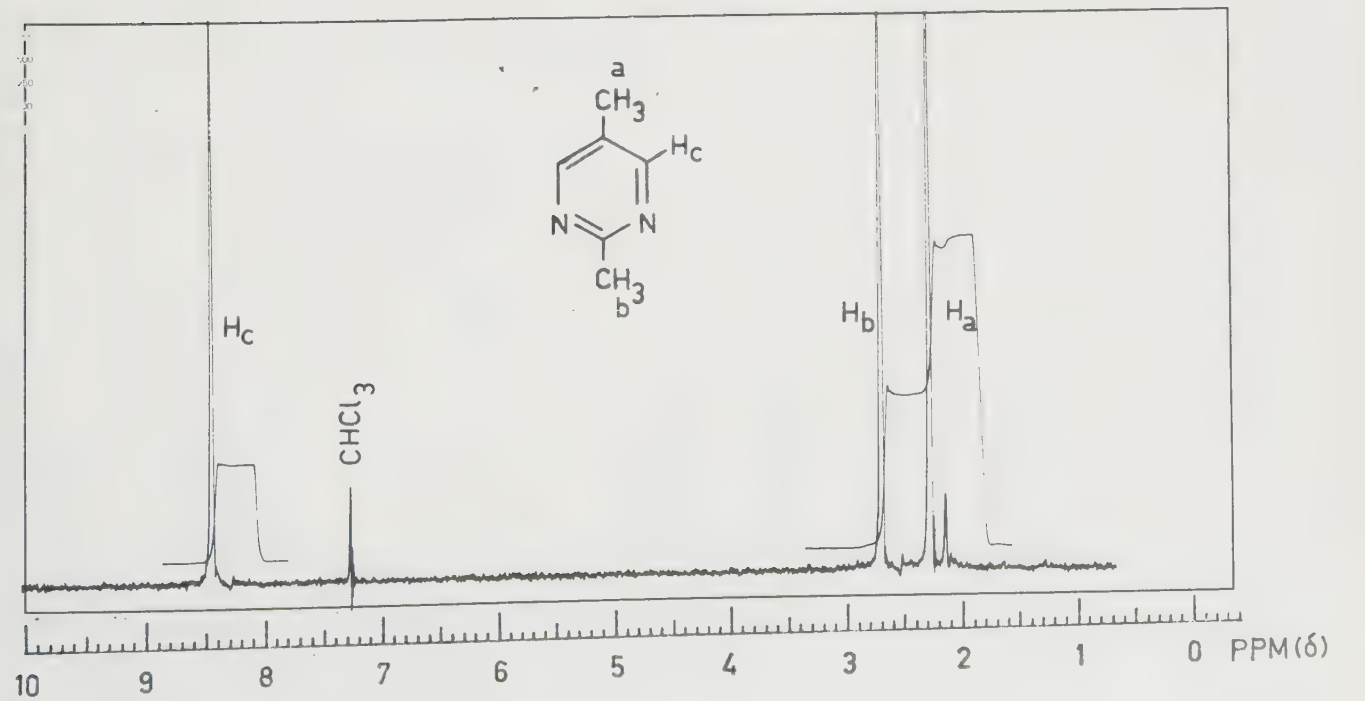
Da einfache, 2,5-disubstituierte Pyrimidine, im Gegensatz zu den mehrfachsubstituierten Verbindungen dieser Reihe, oft schwer darzustellen sind, wurden von diesen auch sehr wenige Spektren publiziert.
Die Interpretation der NMR-Spektren der Pyrimidine bereitet keine grossen Schwierigkeiten.

Nachfolgend seien diejenigen NMR-Spektren angeführt, die zur Identifikation der entsprechenden von uns dargestellten Verbindungen herangezogen wurden.

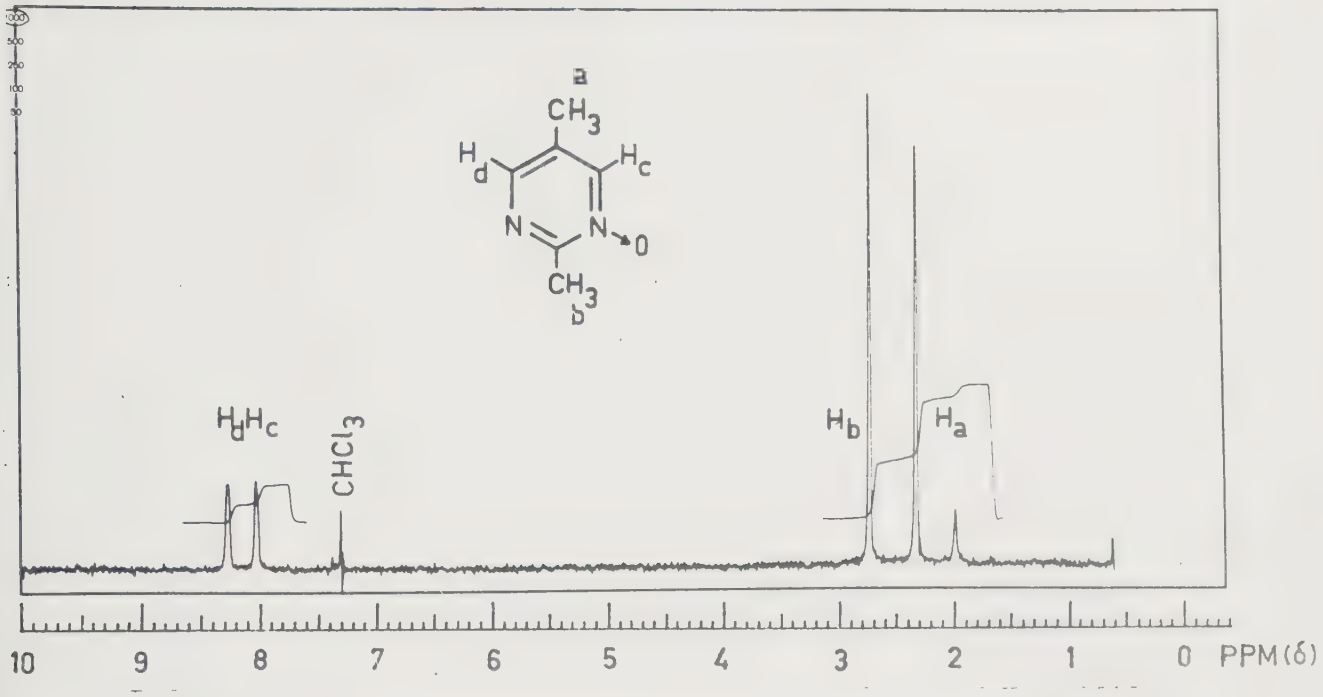
a) 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein (LM: $CDCl_3$)



b) 2,5-Dimethyl-pyrimidin (LM: $CDCl_3$)

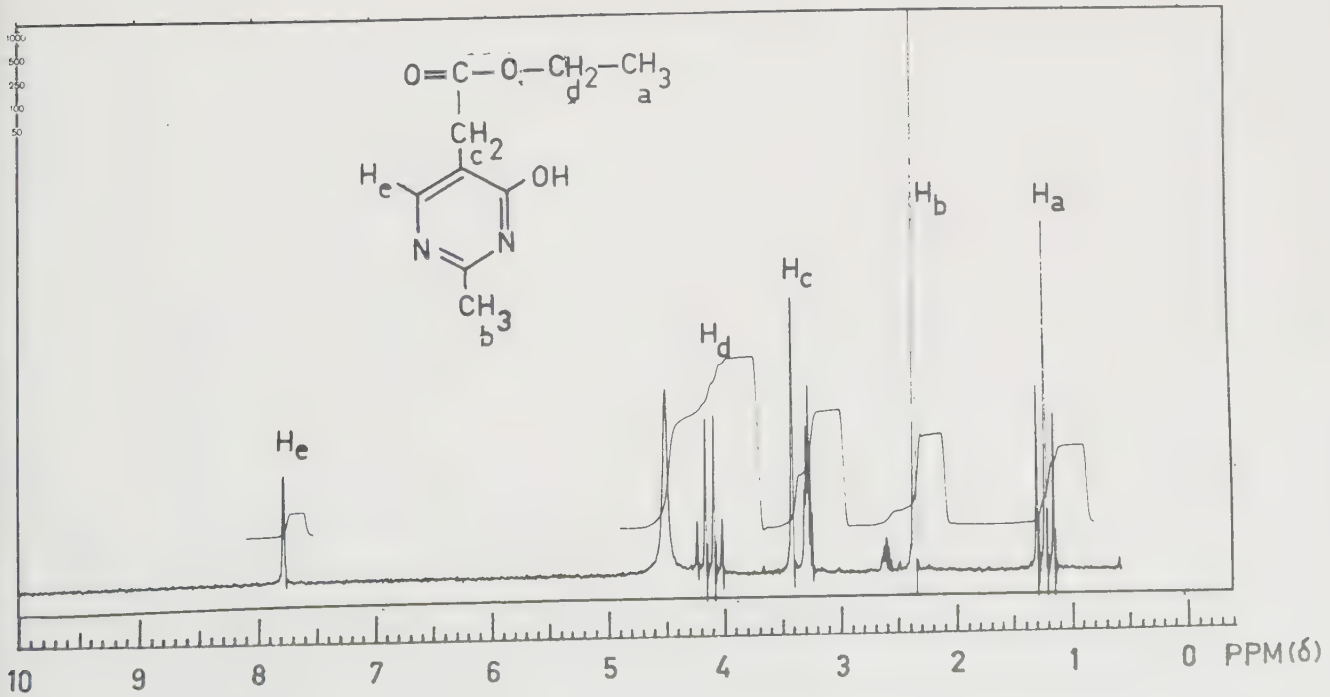


c) 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid (LM: $CDCl_3$)

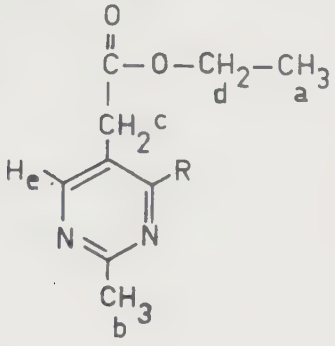


d) 2-Methyl-4-hydroxi-pyrimidinyl(5)-essigsäureäthylester

(LM: CD_3OD + DMSO-d_6)

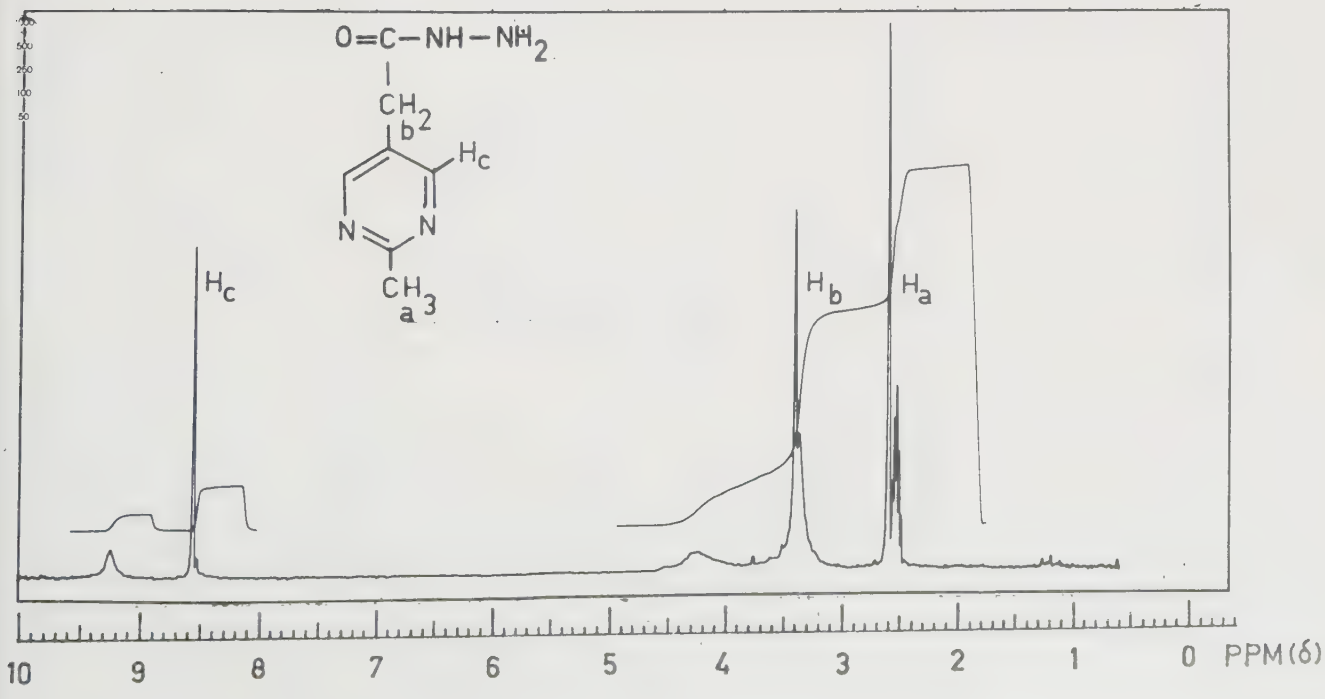


Für die weiteren 4-substituierten 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigester ergeben sich folgende chemische Verschiebungen:

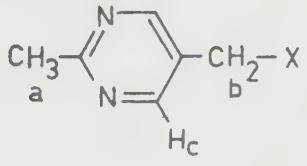


R =	H_a	H_b	H_c	H_d	H_e	LM
-OH	1,22 (t)	2,34 (s)	3,41 (s)	4,13 (q)	7,77 (s)	CD_3OD + $DMSO\text{-}d_6$
-Cl	1,27 (t)	2,70 (s)	3,70 (s)	4,20 (q)	8,47 (s)	$CDCl_3$
-SH	1,28 (t)	2,54 (s)	3,71 (s)	4,19 (q)	7,93 (s)	$CDCl_3$
-H	1,25 (t)	2,71 (s)	3,57 (s)	4,19 (q)	8,54 (s)	$CDCl_3$

e) <u>2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäurehydrazid</u> (LM : $DMSO\text{-}d_6$)

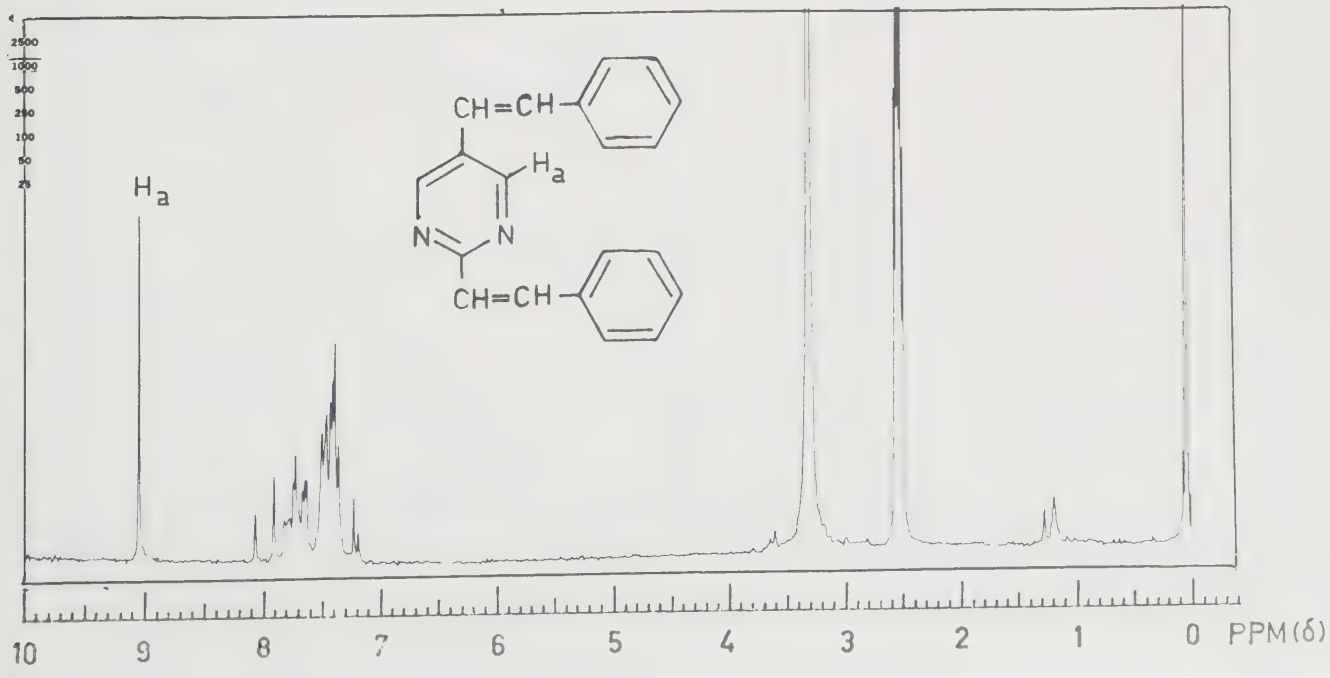


Chemische Verschiebungen in den an der 5-ständigen Methylgruppe substituierten 2,5-Dimethyl-pyrimidinen. Alle Signale sind Singulette.

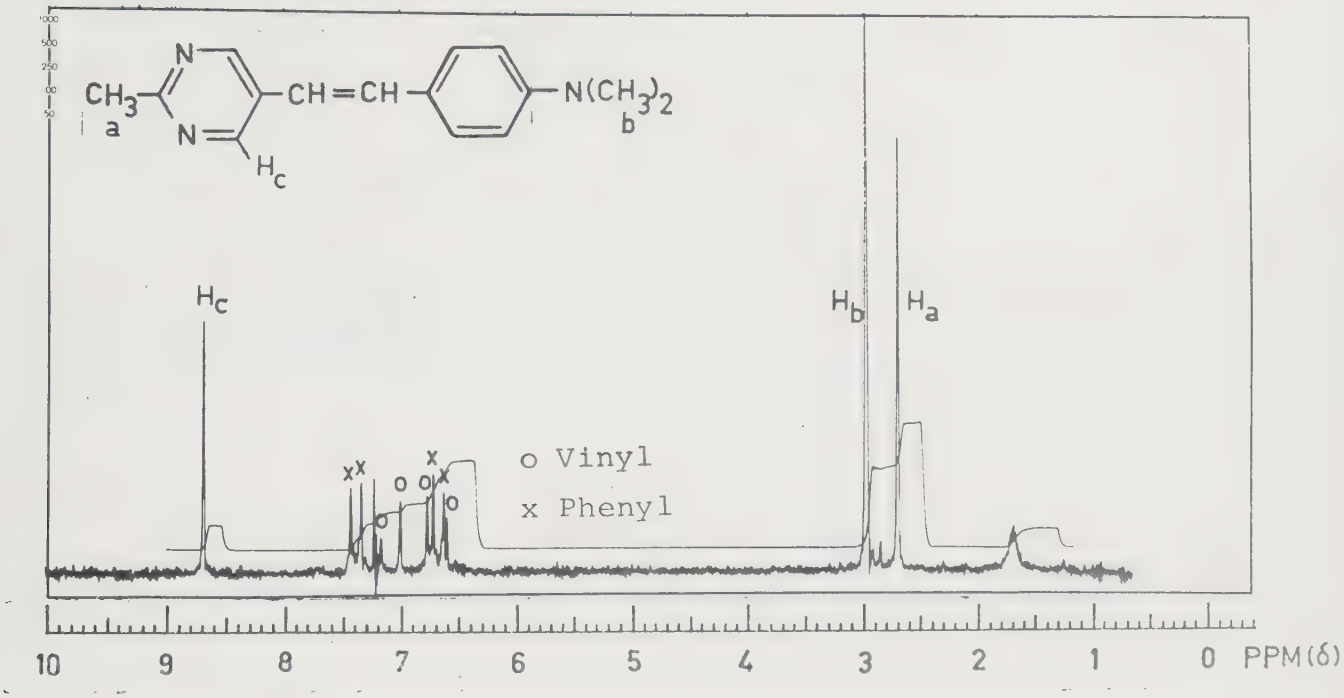


X =	H_a	H_b	H_c	Bemerkungen	LM
- H	2,68	2,26	8,44	siehe Spektrum b)	$CDCl_3$
- OH	2,71	4,71	8,60	s.Spektrum in Kap. 4.2.5	$CDCl_3$
- COOH	2,66	3,55	8,56		NaOD
- $COOC_2H_5$	2,71	3,57	8,54	siehe Spektrum d)	CD_3OD+DMSO-d_6
- $CONHNH_2$	2,56	3,38	8,52	siehe Spektrum e)	DMSO-d_6

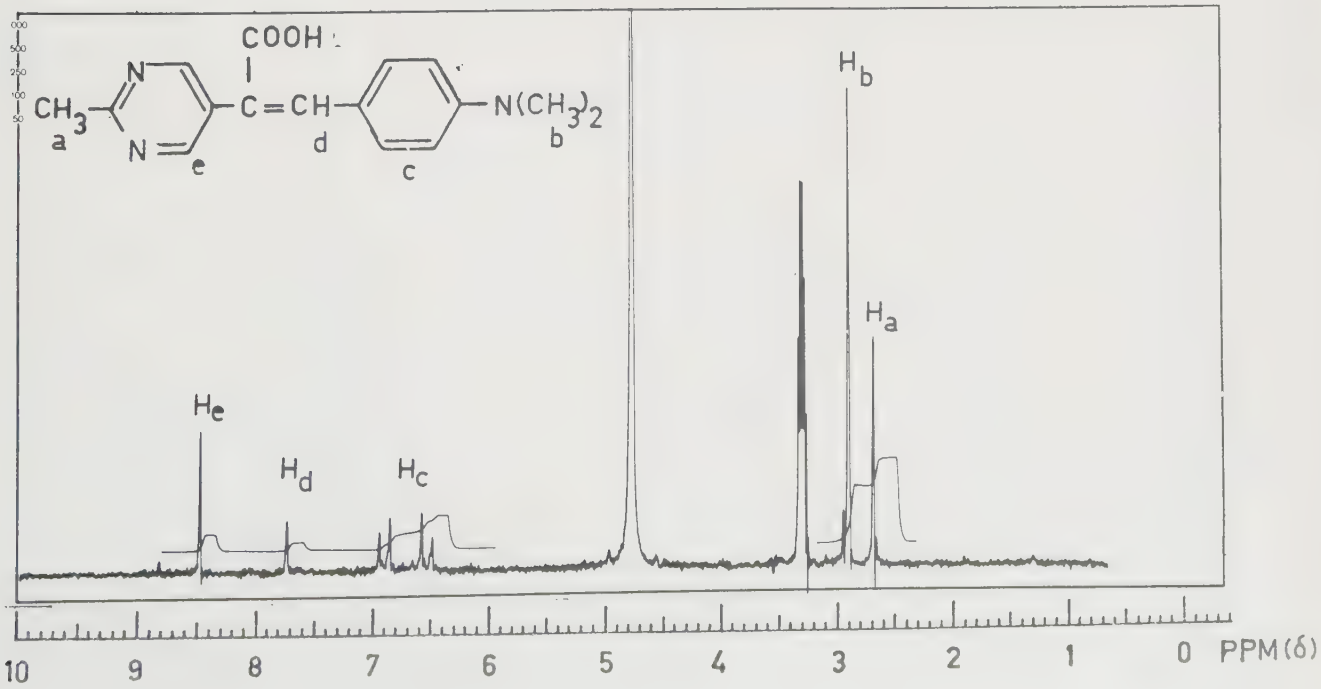
f) 2,5-Distyrylpyrimidin (LM:DMSO-d_6)



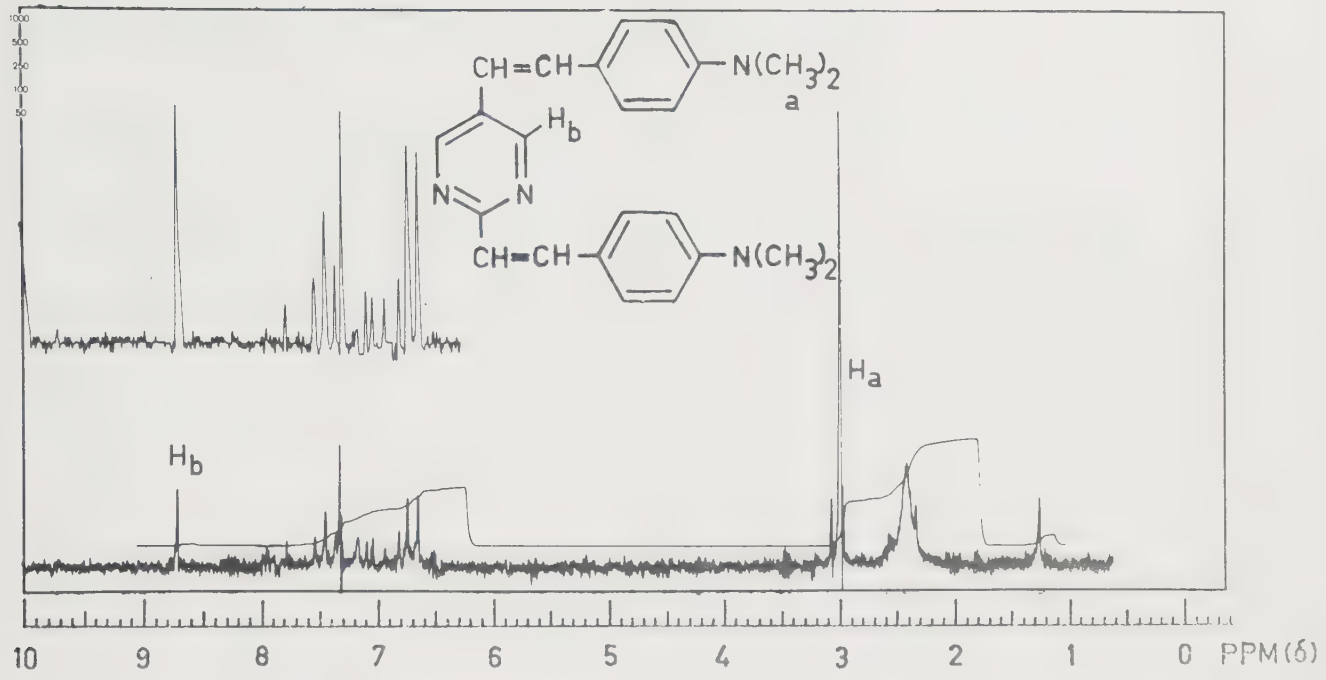
g) 2-Methyl-5-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin (LM:$CDCl_3$)



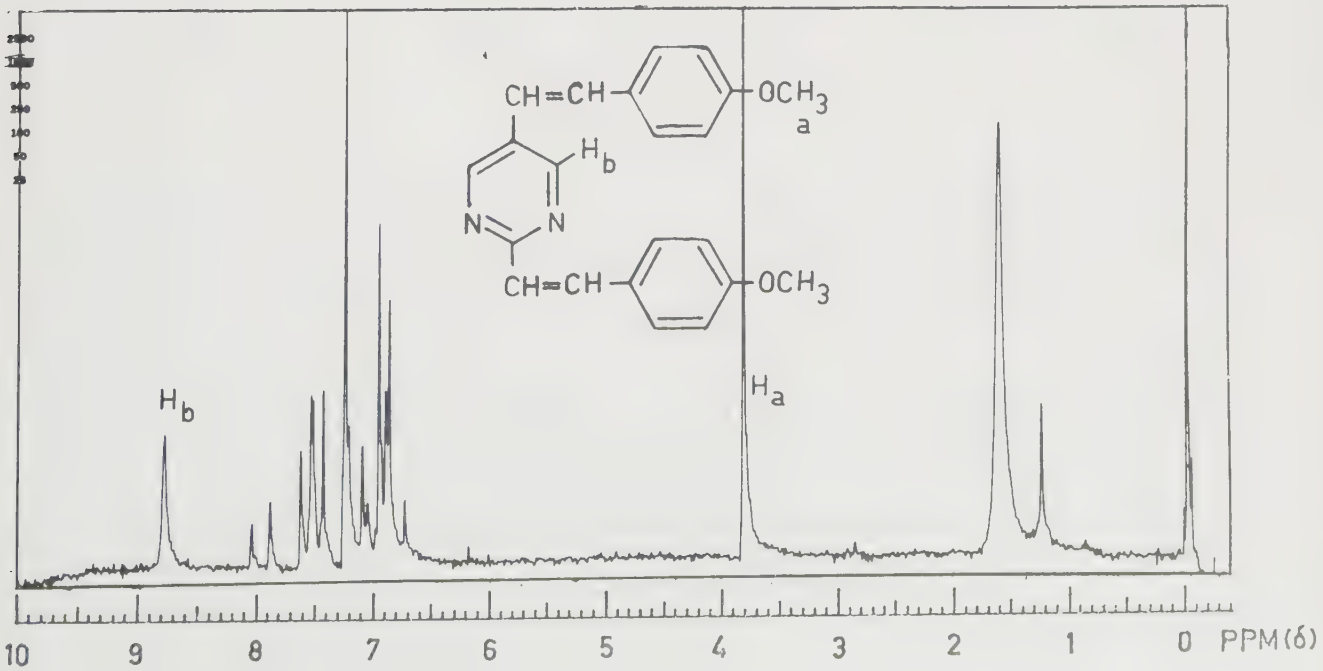
h) 1-[2'-Methyl-pyrimidinyl(5')]-2-(4''-dimethylamino-phenyl)-aethylen-2-carbonsäure (LM: CD_3OD)



i) 2,5-Bis(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin (LM:$CDCl_3$+DMSO)



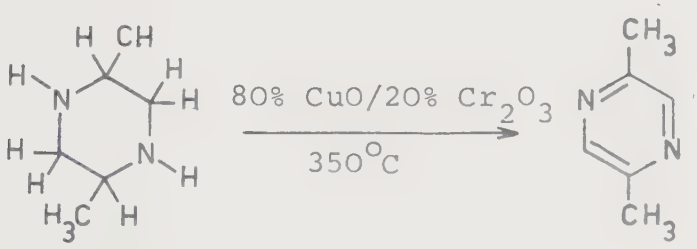
k) 2,5-Bis(4'-methoxistyryl)-pyrimidin (LM:$CDCl_3$)



4.3 Synthesen in der Pyrazinreihe

4.3.1 Darstellung von 2,5-Dimethyl-pyrazin

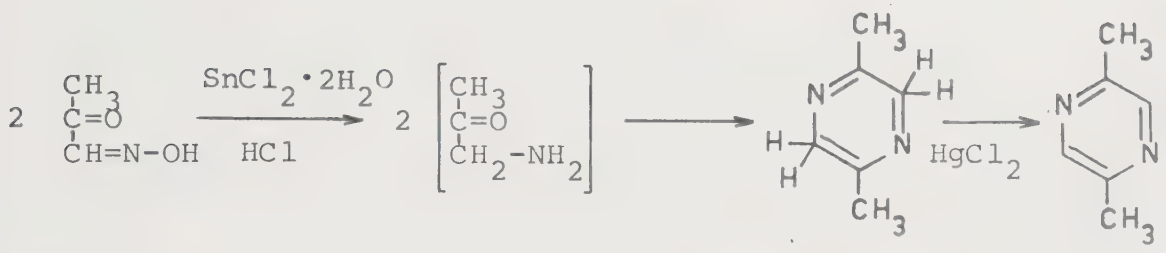
Zur Darstellung von 2,5-Dimethyl-pyrazin sind in der Literatur mehrere Methoden beschrieben.
Da grössere Mengen dieser Verbindung benötigt werden, wird vorerst nach dem von CENKER (75) beschriebenen, kontinuierlichen Verfahren gearbeitet. Dabei wird 2,5-Dimethyl-piperazin bei höherer Temperatur an einem CuO/Cr_2O_3-Katalysator dehydriert.



Die wässrige Lösung des Piperazins wird durch einen schwachen Stickstoffstrom langsam durch den auf 350°C erhitzten Katalysator geleitet. Die Dehydrierungsapparatur ist in der Literatur (76) beschrieben.

Eine genauere Untersuchung des auf diese Weise erhaltenen 2,5-Dimethyl-pyrazins zeigt, dass das Reaktionsprodukt - auch nach wiederholtem Durchlauf über den Katalysator und nachträglicher Destillation - durch partiell hydrierte Dimethylpyrazine verunreinigt ist.
Da die Durchflussmenge sehr klein ist und mit grossem Aufwand pro Tag nur ca. 2 g Rohprodukt erhalten werden, wird in der Folgezeit das Verfahren über Isonitrosoaceton angewandt.

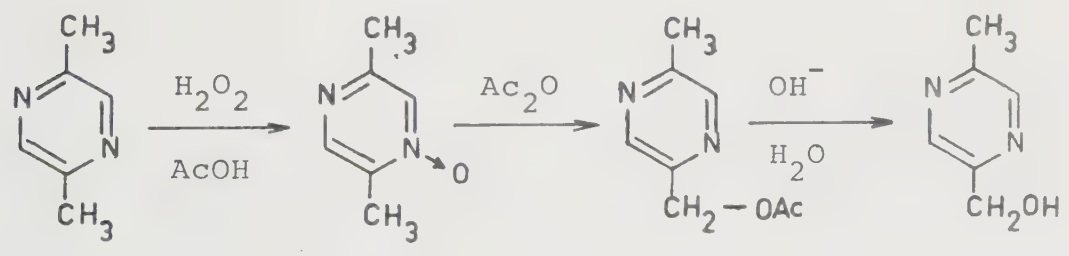
Die Darstellung von 2,5-Dimethyl-pyrazin aus Isonitrosoaceton wurde schon von GABRIEL (77) beschrieben.



Dieses Verfahren wurde in neuerer Zeit von MAGER (74) etwas modifiziert.

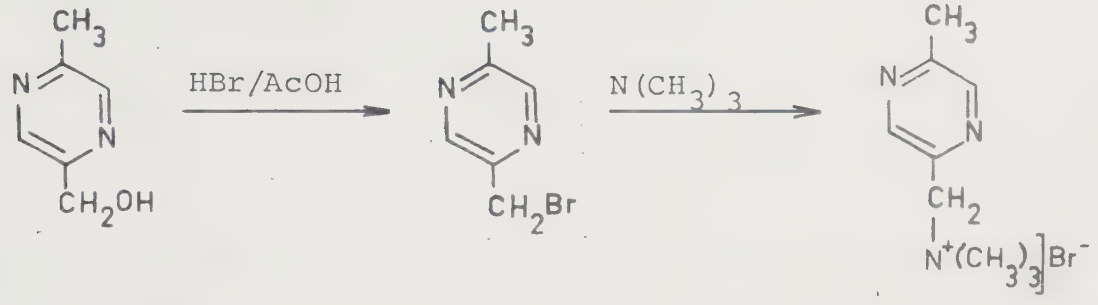
4.3.2 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin

Die Synthese von 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin ist in der Literatur beschrieben. Ausgehend von 2,5-Dimethyl-pyrazin



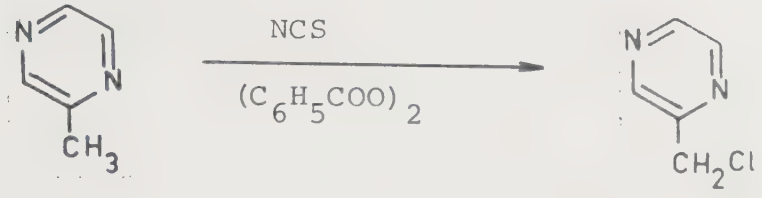
wird nach KOELSCH (33) 2,5-Dimethyl-pyrazin-N-Oxid und aus diesem durch Boeckelheide-Umlagerung 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrazin dargestellt. Durch Verseifung mit verdünnter Natronlauge erhält man das 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin, welches durch Destillation leicht gereinigt werden kann.

4.3.3 5-Methyl-pyrazinyl(2)-tetramethylammoniumbromid



Das 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin wird nach dem bereits erwähnten Verfahren (45) bromiert. Dabei wird die Lösung schwarz und es entsteht ein amorpher Niederschlag, welcher nicht mehr in Lösung gebracht werden kann. Aetherische Auszüge aus dem Reaktionsprodukt enthielten nicht einmal Spuren des Brommethylderivates. Diese Verbindung reagiert also ausserordentlich leicht mit sich selbst unter Bildung höhermolekularer, vermutlich salzartiger Produkte.
Diese Reaktionsweise konnte ja - allerdings in geringerem Masse - auch schon bei den Halogenmethylpyridazinen und -pyrimidinen beobachtet werden. 5-Methyl-pyrazinyl(2)-tetramethylammoniumbromid kann also nach dem untersuchten Verfahren gar nicht dargestellt werden.
Da die Seitenkettenbromierung nicht gelingt, wird abgeklärt, ob mit den in der Pyridazinreihe angewandten reaktiven Haliden Seitenkettenhalogenierungen durchgeführt werden können. BRAMWELL (79) hat die meisten zur Halogenierung von Alkylpyrazinen geeigneten Methoden beschrieben. Dabei fällt auf, dass alle diese Verfahren kernsubstituierte Alkylpyrazine ergeben. Dies trifft auch für die in der Pyridazinreihe beschriebene Methode zur Chlorierung des **N-Oxids** mit Phosphoroxichlorid zu.

Als einzige Methode zur Seitenkettenhalogenierung wird die Chlorierung mit N-Chlorsuccinimid in Anwesenheit von



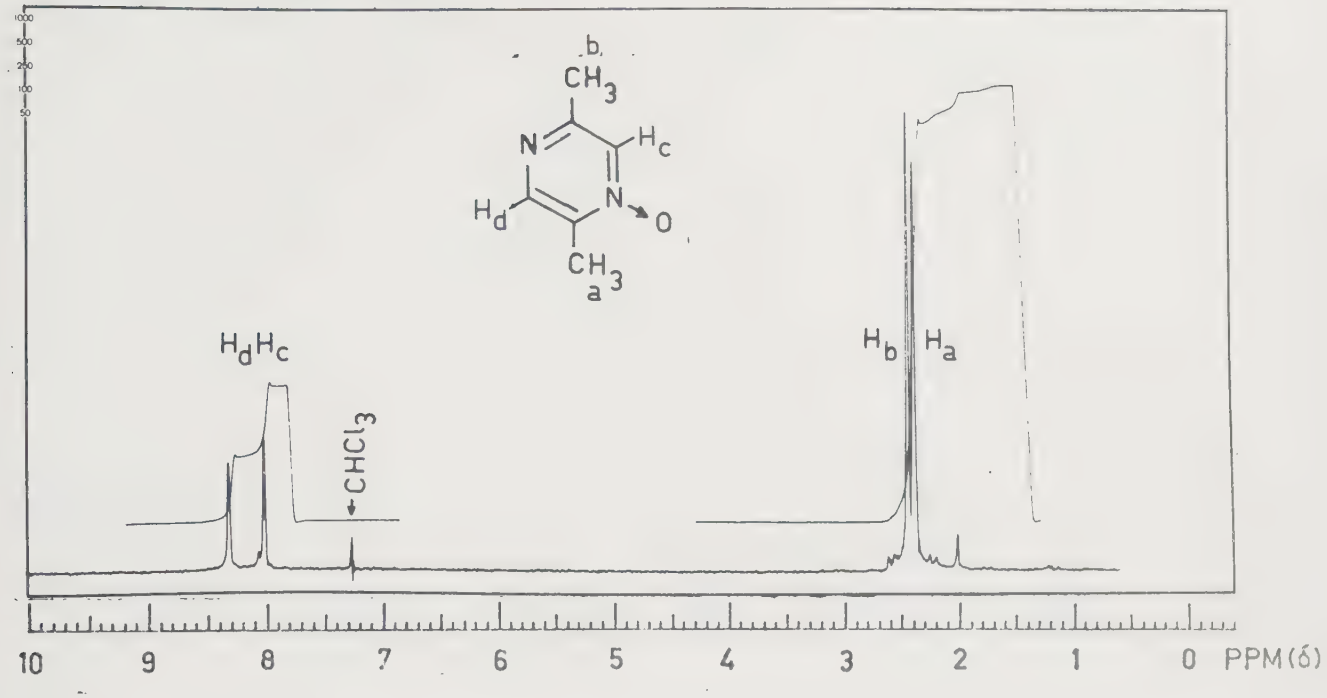
katalytischen Mengen Dibenzoylperoxid erwähnt (64).
Da diese Chlorierungsreaktion in der 2,5-Dimethyl-pyrazin-reihe zu einer Mischung aus Mono- und Di-chlormethyl-derivaten führt, eignet sie sich nicht zur Herstellung des quartären Ammoniumsalzes. Es musste darum im Rahmen dieser Arbeit auf eine Untersuchung der Hofmann-1,6-Eliminierung in der Pyrazinreihe verzichtet werden.

4.3.4 Spektren der Pyrazine

Die NMR-Spektren von substituierten Methylpyrazinen wurden vor kurzem von BRAMWELL (80) genauer untersucht.

Die Spektren der von uns hergestellten Verbindungen wurden zu deren Identifizierung und zum Vergleich mit den entsprechenden Pyrimidinen und Pyridazinen aufgenommen. Da sich bei der Interpretation der Spektren keine Schwierigkeiten ergeben, seien die chemischen Verschiebungen der Protonen zum Teil tabellarisch dargestellt.

2,5-Dimethyl-pyrazin-N-oxid (LM: $CDCl_3$)

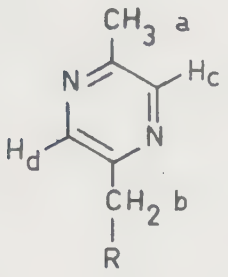


Die Aenderungen der chemischen Verschiebungen bei der Oxidation von Heteroaromaten zu den entsprechenden N-Oxiden wurden von HAMM (81) im Detail beschrieben. Vergleicht man die chemischen Verschiebungen von 2,5-Dimethyl-pyrazin

H (Methyl) : 2,46 PPM
H (Aromat) : 8,29 PPM

mit den chemischen Verschiebungen des N-Oxids, dann stellt man fest, dass sich das Proton in α-Stellung zur NO-Gruppierung um 0,29 PPM nach höherem Feld, das Proton in β-Stellung um 0,01 PPM nach tieferem Feld verschiebt. Diese Werte stimmen mit den von HAMM vorausgesagten gut überein.

Chemische Verschiebungen in den para-disubstituierten Pyrazinen (LM: $CDCl_3$)



R	H_a	H_b	H_c	H_d	Bemerkungen
-H	2,46	2,46	8,29	8,29	vier Singulette
$-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$	2,57	5,21	8,34	8,49	$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$: 2,13. fünf Singulette
-OH	2,50	4,74	8,43	8,52	vier Singulette

4.4 Diskussion der Resultate

4.4.1 Pyridazinreihe

Es gelingt,ein zur Eliminierung geeignetes Produkt zu synthetisieren. Die Hofmann-1,6-Eliminierung führte zur Bildung von α,α'-Bis- [3-methyl-pyridazinyl(6)] -dimethyl-äther und 1,2-Bis- [3'-methyl-pyridazinyl(6')] -aethylen. Tetraazaparacyclophane können auch bei gekoppelter Gas-chromatographie/Massenspektrometrie nicht nachgewiesen werden. Das Verhältnis der Ausbeuten an Aether und Stilben entspricht ungefähr dem in der 2,5-Lutidinreihe aufgefundenen.

4.4.2 Pyrimidinreihe

In der Pyrimidinreihe können zwei isomere, zur Eliminierung geeignete Ammoniumsalze synthetisiert werden. Als interessantestes Produkt aus der Hofmann-1,6-Eliminierung wird 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin erhalten. Die Tatsache, dass dieser Alkohol sowohl aus dem 5-substituierten als auch aus dem 2-substituierten 2,5-Dimethyl-pyrimidin entsteht, ist eine wesentliche Stütze für die Annahme, dass bei der Hofmann-1,6-Eliminierung intermediär 2,6-Diaza-chinodimethan entsteht. Die Bildung von Tetraazaparacyclophanen kann auch in der Pyrimidinreihe nicht nachgewiesen werden.
In Versuchen wird ein Weg aufgezeigt zur Darstellung von Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure. Ausgehend von dieser Säure sollte die Synthese von Pyrimidinophanen möglich sein.

4.4.3 Pyrazinreihe

In der Pyrazinreihe gelingt, ausgehend von Isonitrosoaceton, die Darstellung von reinem 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin. Versuche zur Synthese eines 2-Halogenmethyl-5-methyl-pyrazins verlaufen unter den von uns angewandten Reaktionsbedingungen negativ. Die vermutlich entstehenden Halogenmethylderivate zersetzen sich unmittelbar nach der Entstehung. Die an anderer Stelle (23) erwähnte Synthese von 2-Chlormethyl-5-methyl-pyrazin durch Einwirkung von Chlor in Salzsäure auf 2,5-Dimethyl-pyrazin muss auf einem Irrtum beruhen.
Die Darstellung eines für die Hofmann-1,6-Eliminierung geeigneten Eduktes gelingt auf dem projektierten Syntheseweg nicht.

V. ARBEITSVORSCHRIFTEN

5.1 Allgemeine Bemerkungen

Zur Aufnahme der NMR-Spektren dienten ein Varian HA-100-Gerät und bei kleiner Substanzmenge ein Varian XL-100-Gerät. Als interner Standard wurde bei allen Spektren Tetramethylsilan (TMS) verwendet. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Atlas-Massenspektrometer CH 4.
Zur Gaschromatographie wurde eine Kolonne von 2 m Länge und 0,2 cm Durchmesser (3 % Carbowax) in einem Gaschromatographen Q 80/100 verwendet.
Die Schmelzpunkte wurden auf einem Koflerblock bestimmt und sind unkorrigiert.
Zur Säulenchromatographie wurde Alox II neutral (Woelm) oder Kieselgel Merck 0,05 - 0,2 mm verwendet.
Präparative Dickschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgelplatten (Merck PF 234). Für die Dünnschichtchromatographie standen Fertigplatten (Merck Antec-Trägerplatten SL 254) zur Verfügung.
Die Elementaranalysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der Ciba-Geigy AG, Basel, durchgeführt.

5.2 Synthesen

5.2.1 Pyridazine

a) 3,6-Dimethyl-dihydropyridazin

Die Darstellung erfolgt aus Hexan-2,5-dion und Acetamidinhydrochlorid nach OVERBERGER (27).
Ausbeute: 97 % (Lit.: 91 %)

b) 3,6-Dimethyl-pyridazin

3,6-Dimethyl-dihydropyridazin wird nach OVERBERGER (27) mit Pd/Kohle disproportioniert.
Ausbeute: 80 % (Lit.: 77 %)
Das Dünnschichtchromatogramm deutet auf die Anwesenheit einer zweiten Verbindung hin. Das Rohprodukt wird direkt weiterverarbeitet, da eine destillative Reinigung nicht möglich ist.
Das NMR-Spektrum zeigt zwei Singulette bei δ = 7,22 PPM und 2,60 PPM

c) 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid

Unreines 3,6-Dimethyl-pyridazin wird nach ITAI (28) mit 30%igem Wasserstoffperoxid in Eisessig oxidiert.
Ausbeute: 47 % (Lit.: 52 %)
Die Analyse zeigt, dass das umkristallisierte Produkt rein ist:

$C_6H_8ON_2$	(124,14):	Ber:	58,05	6,50	12,89	22,57
		Gef:	58,1	6,5	12,9	22,7

d) 3-Acetoximethyl-6-methyl-pyridazin

Eine Lösung von 10 g 3,6-Dimethylpyridazin-N-oxid in 50 ml Essigsäureanhydrid wird während vier Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Dünnschichtchromatogramm des schwarzen Produktes zeigt, dass dieses im wesentlichen aus Edukt und Spuren farbiger Verunreinigungen besteht.
Versuche mit längerer Reaktionsdauer (z.B. 48 Stunden) führen zu dem gleichen Resultat.

e) 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin

Es werden 10 g 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid in 80 ml Phosphoroxichlorid gelöst und unter Ausschluss von Feuchtigkeit im Wasserbad vorsichtig erwärmt, bis die Reaktion einsetzt. Anschliessend wird während zwei Stunden im kochenden Wasserbad weitererhitzt. Das Phosphoroxichlorid wird am Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Eis zersetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Nach dem Ausschütteln mit Aether wird die Aetherlösung während einer Stunde über Natriumsulfat getrocknet und sogleich für die Umsetzung zum Ammoniumsalz eingesetzt.

f) 6-Methyl-pyridazinyl(3)-tetramethylammoniumchlorid

In die getrocknete aetherische Lösung von 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin wird in einem Sulfierkolben sofort Trimethylamin eingeleitet, bis die Lösung gesättigt ist. Nach dem Abdestillieren des Ueberschusses an Trimethylamin wird der Aether vom öligen Niederschlag abdekantiert und in 30 ml Wasser aufgenommen.
Aus der Aetherlösung kann durch Eindampfen 4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin erhalten werden. Dieses wird aus n-Hexan umkristallisiert und kann so in reiner Form gewonnen werden. (NMR-Spektrum siehe Kap. 4.1.4).

g) Eliminierung des quartären Ammoniumsalzes

Die wässrige Lösung des Chlorids (f) wird in einem Kolben mit Schliffstopfen mit 5 g Silberoxid versetzt und während 30 Minuten wiederholt geschüttelt. Dann wird die Lösung in einen Sulfierkolben filtriert, in dem bereits 300 ml Toluol und 50 mg Phenothiazin vorgelegt sind. Das Gemisch wird unter steter Zugabe von Toluol azeotrop destilliert, bis der Siedepunkt konstant ist. Am Schluss der azeotropen Destillation wird die Reaktionsmischung vom toluolunlöslichen Anteil abgetrennt und das Toluol abgedampft.

Es bleiben 600 mg eines toluollöslichen Rohproduktes zurück. Dieses wird an Kieselgel chromatographiert.

Säule: Durchmesser 1,5 cm, Füllhöhe 26 cm

Substanz: Rohprodukt wird an wenig Kieselgel adsorbiert und auf die Säule aufgetragen.

Éluiermittel: Chloroform.

Fraktion	ml	mg	Bemerkungen
1-14	140	-	
15-18	40	45	Phenothiazin
19-22	40	-	
23-27	50	16	"Stilben"
28-35	80	-	
36-43	80	254	"Bisäther"
44-45	20	-	

Die Fraktionen 23-27 werden im Rohr sublimiert und ergeben 7 mg reine Verbindung.

Molekulargewicht: 212 (massenspektrometrisch)

Smp.: 264 - 265°C

NMR-Spektrum und MS-Hochauflösung siehe Kap. 4.1.7.

Die Fraktionen 36-43 werden aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Molekulargewicht: 230 (massenspektrometrisch)

Smp.: 56-58°C

Analyse: $C_{12}H_{14}N_4O$ (230,26)	Ber:	62,59	6.13	6.95	24,33
	Gef:	62,48	6,07	-	24,12

NMR-Spektrum und MS-Hochauflösung siehe Kap. 4.1.7.

h) Chlorierung von 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid mit Benzolsulfochlorid.

5 g 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid werden in 25 ml Benzolsulfochlorid unter Einleiten von Stickstoff während 5 Stunden auf 100°C erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Benzol und anschliessend mit 100 ml 5%iger Salzsäure versetzt, die wässrige Schicht im Scheidetrichter abgetrennt und mit Benzol gewaschen.
Die wässrige Lösung wird mit 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht, mit Aether ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers bleiben 3,2 g eines schwarzen, flüssigen Produktes zurück, welches beim Stehenlassen harzig und fest wird. Aus diesem Harz kann keine einheitliche Verbindung isoliert werden.

i) Chlorierungen mit Paratoluolsulfochlorid

Es werden aequivalente Mengen von Paratoluolsulfochlorid und 2,5-Lutidin-N-oxid, resp. 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid in Benzol gelöst und unter Rückfluss gekocht und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt.
Obwohl sich die Lösungen dunkel färben, kann auch nach sieben Stunden praktisch nur Edukt beobachtet werden.
Bei der Aufarbeitung (wie unter h) kann kein dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt isoliert werden.

5.2.2 Pyrimidine

a) 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein

Die Darstellung erfolgt aus Propionaldehyd-diäthylacetal, Dimethylformamid und Phosphoroxichlorid nach BREDERECK (46) oder mit Phosgen nach ARNOLD (53).
Ausbeute: 27 % (Lit.: 85 % bzw. 81 %)

b) 2,5-Dimethyl-pyrimidin

Es wird 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein mit Acetamidinhydrochlorid bei Gegenwart von Natriummethylat nach BREDERECK (46) kondensiert.
Ausbeute: 36 % (Lit.: 55 %)

c) 4,6-Dihydroxi-2,5-dimethyl-pyrimidin

Die Kondensation erfolgt nach HENZE (51) aus Methylmalonsäurediäthylester und Acetamidinhydrochlorid mit Natriumaethylat.
Ausbeute: 60 % (Lit.: 71 %)

d) 4,6-Dichlor-2,5-dimethyl-pyrimidin

4,6-Dihydroxi-2,5-dimethyl-pyrimidin wird nach HENZE (51) mit Phosphoroxichlorid chloriert. Das Produkt wird im Feinvakuum destilliert.
Destillationsdaten: 63-65 °C/0,4 mm
Ausbeute: 62 % (Lit.: 60 % nach Umkristallisation)

e) 2,5-Dimethyl-pyrimidin

Durch katalytische Dechlorierung von 4,6-Dichlor-2,5-dimethyl-pyrimidin mit Pd/Kohle (10 %) nach WHITTAKER (52) dargestellt.
Ausbeute: 92-95 % (Lit.: 92 %)

f) 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid

70 g 2,5-Dimethyl-pyrimidin werden in 300 ml Eisessig gelöst und auf 70°C erwärmt. Dann werden 80 ml Wasserstoffperoxid (30 %) zugetropft und während sechs Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach dieser Zeit wird nochmals dieselbe Menge Wasserstoffperoxid zugetropft und während zwanzig Stunden weitererwärmt. Dann wird auf 100 ml eingedampft. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird erneut auf 100 ml eingedampft. Nach Sättigung mit Natriumcarbonat wird mit Chloroform extrahiert und dieses über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Chloroforms wird aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.
Ausbeute: 24,0 g (30 %); Hygroskopische Kristalle.
Smp.: 104-106°C.
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.2.9

g) 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrimidin

49 g 2,5-Dimethyl-pyrimidin-N-oxid werden mit 100 ml Essigsäureanhydrid versetzt und erwärmt, bis eine stark exotheme Reaktion einsetzt. Das Reaktionsprodukt färbt sich schwarz. Nach einer Stunde Kochen unter Rückfluss werden Essigsäure und Essigsäureanhydrid am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum destilliert.
Destillationsdaten: 96-98°C/2mm.
Hauptfraktion: 13,0 g (22 %) chromatographisch nicht ganz einheitliches Produkt. Der grössere Teil der Substanz bleibt als harziger Rückstand im Destillationskolben zurück. Das Produkt wird direkt verseift (h).

h) 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin

13,0 g 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrimidin werden mit 60 ml 2n-Natronlauge versetzt und verschlossen bei Zimmertemperatur während drei Tagen verseift. Die gelbe Lösung wird anschliessend mit Natriumchlorid gesättigt und mit

Aether im Kutscher-Steudel-Apparat kontinuierlich extrahiert. Nach dem Trocknen des Aetherextraktes über Natriumsulfat wird der Aether abdestilliert.
Das Rohprodukt kann aus n-Hexan umkristallisiert werden.
Ausbeute: 2,1 g (19,2 %)
Smp.: 72-76°C.
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.2.5

i) 2-Brommethyl-5-methyl-pyrimidin

2,0 g 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin werden mit 24 ml Bromwasserstoff in Eisessig (30 %) versetzt und im Wasserbad während 24 Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung in Wasser gegossen und bei 0°C mit 2n-Natronlauge neutralisiert (pH=8). Die wässrige Lösung wird mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherlösung über Natriumsulfat getrocknet und direkt nach k) weiterverarbeitet.

k) 5-Methyl-pyrimidinyl(2)-tetramethylammoniumbromid

In die Aetherlösung (i) wird nach einstündigem Trocknen in einem Sulfierkolben Trimethylamin eingeleitet, bis die Lösung gesättigt ist. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Trimethylamins wird der Aether von dem gebildeten öligen Niederschlag abdekantiert und letzterer in 20 ml Wasser aufgenommen.

l) Eliminierung des quartären Ammoniumsalzes.

Die wässrige Lösung des Bromids (k) wird in einem Kolben mit Schliffstopfen mit 5 g Silberoxid versetzt und während 30 Minuten wiederholt geschüttelt. Dann wird die Lösung in einen Sulfierkolben filtriert, in welchem bereits 300 ml Toluol und 50 mg Phenothiazin vorgelegt sind. Das Gemisch wird unter steter Zugabe von Toluol azeotrop destilliert, bis der Siedepunkt konstant bleibt.

Am Schluss der azeotropen Destillation wird das Reaktionsgemisch vom toluolunlöslichen Anteil abgetrennt und das Toluol abgedampft. Es bleiben 150 mg eines toluollöslichen Rohproduktes zurück. Dieses wird an Kieselgel chromatographiert.

Säule: Durchmesser: 1,5 cm; Füllhöhe 25 cm

Substanz: Das Rohprodukt wird an Kieselgel adsorbiert und auf die Säule aufgetragen.

Eluiermittel: Chloroform; ab Fraktion 24: 2 % Methanol in Chloroform.

Fraktion	ml	mg	Bemerkungen
1- 5	100	-	
6- 8	60	30	Phenothiazin
9-11	60	27	Gemisch, Hauptkomp. m/e = 124
12-21	200	-	
22	20	24	nicht ganz einheitlich
23-46	480	40	im DC nicht einheitlich
47	20	13	dito
48-51	80	10	dito

Eindeutig identifiziert werden können nur Phenothiazin und Fraktion 9 mit 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin als Hauptkomponente (Strukturbeweis vgl. Kap. 4.2.4)

m) 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäureäthylester

Die Darstellung erfolgt nach dem von SCHELLENBERGER (60) beschriebenen Verfahren über fünf Stufen aus Bernsteinsäurediäthylester.

Gesamtausbeute (bezogen auf Bernsteindiäthylester): 10 %

n) 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäure

2,0 g 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäureäthylester werden mit 6,2 ml 2n-Natronlauge versetzt. Dabei steigt die Temperatur auf ca. 40°C an und die Esterphase verschwindet. Nach fünf Minuten werden zur Lösung 5,6 ml n-Salzsäure zugefügt. Nach kurzem Kratzen mit einem Glasstab fällt das Produkt als weisser Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 1,1 g (63 %) Smp.: 182-84°C (X Wasser)
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.2.9

o) 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin

Aus dem 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäureäthylester wird nach SCHELLENBERGER (60) das Säurehydrazid dargestellt und dieses zum 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin abgebaut.
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.2.5

p) 5-Brommethyl-2-methyl-pyrimidin

3,0 g 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin werden mit 36 ml Bromwasserstoff (30 %) in Eisessig versetzt und vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt. Nach drei Stunden wird dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr festgestellt. Das Reaktionsprodukt hat sich dunkel gefärbt. Nach dem Erkalten wird die Lösung in Wasser gegossen und bei 0°C mit 2n-Natronlauge neutralisiert (pH=8). Die wässrige Lösung wird mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherlösung über Natriumsulfat getrocknet und unter q) weiterverarbeitet.

q) Die Herstellung des quartären Ammoniumbromids erfolgte genau gleich wie unter k) und die Eliminierung wie unter 1) beschrieben.
Ausbeute: 240 mg toluollösliches Produkt

Dieses wird jedoch an Aluminiumoxid (neutral) chromatographiert.

Säule: Durchmesser: 1,5 cm, Füllhöhe: 27 cm

Substanz: Das Rohprodukt wird an Aluminiumoxid adsorbiert und auf die Säule, die am Abend vorher gefüllt worden ist, aufgetragen.

Eluiermittel: Methylenchlorid (ab Fraktion 23: 2 % Methanol in Methylenchlorid).

Fraktion	ml	mg	Bemerkungen
1-19	190	-	
20	10	27	Phenothiazin
21-27	140	-	
28-32	100	140	5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin
33-40	160	-	

r) 2,5-Distyryl-pyrimidin

0,48 g 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäure und 0,72 g Benzaldehyd werden im Oelbad auf 150°C erwärmt und mit 5 Tropfen Piperidin versetzt. Die Lösung färbt sich dabei gelb. Nach drei Stunden wird der überschüssige Benzaldehyd durch Wasserdampf ausgetrieben und die wässrige Lösung eingedampft. Es bleibt sehr wenig Rohprodukt zurück, das aus Chlorbenzol umkristallisiert wird:

2 mg blassgelbe Kristalle.

Smp.: 186-188°C.

NMR-Spektrum siehe Kap. 4.2.9

Ein gleicher Versuch bei höherer Temperatur (160°C) und längerer Reaktionsdauer (5 Stunden) ergibt keine wesentliche Ausbeuteverbesserung.

s) 2,5-Bis-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin

6,1 g 2-Methyl-pyrimidinyl(5)-essigsäure und 13,2 g p-Dimethylaminobenzaldehyd werden mit 2 x 5 Tropfen Piperidin versetzt und während 24 Stunden auf 160°C erwärmt. Nach der Wasserdampfdestillation zur Abtrennung des überschüssigen p-Dimethylaminobenzaldehyds wird die wässrige Lösung eingedampft.
Ausbeute: 1,9 g Gemisch von 3 fluoreszierenden Verbindungen.
Säulenchromatographische Trennung des Rohproduktes:
Säule: Durchmesser 3 cm, Füllhöhe: 30 cm (Kieselgel).
Substanz wird an Kieselgel adsorbiert und auf die Säule aufgetragen.
Eluiermittel: Chloroform

Fraktion	ml	mg	Bemerkungen
1- 6	360	-	-
7-10	240	600	Zwei Verbindungen mit sehr ähnlichem R_f-Wert. Trennung war nicht vollständig.
11-14	240	100	
15-25	660	-	

Die dritte fluoreszierende Verbindung, die einen R_f-wert (Kieselgel, $MeCl_2$/MeOH 9:1) von Null hat, wird aus der Säule mit Methanol ausgewaschen.
Zur Gewinnung der reinen Verbindungen werden die Fraktionen dickschichtchromatographisch nochmals aufgetrennt und anschliessend umkristallisiert.
1. Fraktion: 2-Methyl-5-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin. Smp.: 163-65 °C (X Toluol)
2. Fraktion: 2,5-Bis-(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin
Smp.: 298-300°C (X Toluol)

3. Fraktion: Carbonsäure von 2-Methyl-5(4'-dimethylamino-styryl)-pyrimidin
Smp.: - (zersetzt sich ab 150°C)

NMR-Spektren siehe Kap. 4.2.9

t) 2,5-Bis-(4'-methoxi-styryl)-pyrimidin

Diese Substanz wird nach dem unter s) angegebenen Verfahren dargestellt. Der Ueberschuss an Anisaldehyd beträgt ebenfalls 10 %.
Kristallisation des Rohproduktes aus Dimethylformamid liefert das reine Distyrylpyrimidin.
Smp.: 237 - 239°C.
Ausbeute: 0,3 %
NMR-Spektren siehe Kap. 4.2.9

u) Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure

0,6 g 2,5-Bis-(4'-dimethylaminostyryl)-pyrimidin werden in 15 ml Pyridin und 15 ml Wasser gelöst und portionenweise mit 3 g Kaliumpermanganat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 90 Minuten auf 60°C erwärmt. Nach der Zerstörung des überschüssigen Kaliumpermanganats mit Natriumbisulfit und Einengen der wässrigen Lösung wird ein Rohprodukt erhalten, welches nach der massenspektrometrischen Analyse hauptsächlich aus p-Dimethylaminobenzoesäure und Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure besteht.

5.2.3 Pyrazine

a) 2,5-Dimethyl-pyrazin-N-oxid

Das nach der Methode von MAGER (74) bzw. CENKER (75) hergestellte 2,5-Dimethyl-pyrazin wird in Anlehnung an die Vorschrift von KOELSCH (33) oxidiert.
Ausbeute: 40 % (Lit.: 59 %)
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.3.4

b) 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrazin

Die Darstellung erfolgt nach der Methode von KOELSCH (33) aus 2,5-Dimethyl-pyrazin-N-oxid.
Ausbeute: 49 % (Lit.(78): 33%, Lit. (33): 40%)
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.3.4

c) 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin

12 g 2-Acetoximethyl-5-methyl-pyrazin werden mit 60 ml 2n-Natronlauge versetzt und während drei Tagen verschlossen bei Zimmertemperatur verseift.
Die Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt und während 24 Stunden im Kutscher-Steudel-Apparat mit Aether extrahiert. Nach dem Trocknen des Aetherauszuges über Natriumsulfat wird der Aether abdestilliert. Es verbleibt ein Rückstand von 7,2 g eines gelblichen Rohproduktes. Dieses wird im Hickmannkolben destilliert und ergibt 5,3 g 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin.
Destillationsdaten: 75-76 °C/0,02 mm.
Ausbeute: 54 % (Lit. (78): 85%)
Smp.: 38-39 °C.
NMR-Spektrum siehe Kap. 4.3.4

d) 2-Brommethyl-5-methyl-pyrazin:

5,3 g 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrazin werden mit 64,3 ml Bromwasserstoff (30 %) in Eisessig versetzt und vorsichtig erwärmt, bis die Reaktion einsetzt. Die Lösung färbt sich unter heftiger, exothermer Reaktion schwarz, wobei ein amorpher, schwarzer Niederschlag ausfällt. Die Lösung wird anschliessend noch während 24 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das nach der Neutralisation (0°C, 2n-Natronlauge) erhaltene schwarze Reaktionsprodukt ist in Aether praktisch unlöslich. Vgl. dazu Kap. 4.3.3

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Untersuchung der Hofmann-1,6-Eliminierung in der Diazinreihe wurde versucht, die zur Eliminierung geeigneten Edukte herzustellen.

Als wichtigste Schlüsselverbindungen wurden 2-Hydroximethyl-5-methyl-pyrimidin, 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrimidin und 5-Hydroximethyl-2-methyl-pyrazin über mehrstufige Synthesen aufgebaut. Die Isolierung und Identifizierung von 3-Hydroximethyl-6-methyl-pyridazin gelang nicht. Es war aber möglich - entgegen den Literaturangaben - die Bildung von 3-Chlormethyl-6-methyl-pyridazin aus 3,6-Dimethyl-pyridazin-N-oxid eindeutig nachzuweisen.

Für die Eliminierungsreaktion geeignete quartäre Ammoniumsalze konnten in der Pyrimidin- und Pyridazinreihe über die entsprechenden Halogenmethyl-derivate dargestellt werden. 2-Halogenmethyl-5-methyl-pyrazine konnten wegen ihrer grossen Instabilität nicht isoliert werden, sodass auf eine Untersuchung der Eliminierungsreaktion in der Pyrazinreihe verzichtet werden musste.

Die Hofmann-1,6-Eliminierung der zwei isomeren Ammoniumhydroxide des 2,5-Dimethyl-pyrimidins führte zur Bildung von 2-Methyl-5-hydroximethyl-pyrimidin. Diese Reaktionsweise konnte aufgrund von HMO-Berechnungen der Elektronendichteverteilung in dem intermediär entstehenden Diazaparachinodimethan vorausgesagt werden. Die Hofmann-1,6-Eliminierung mit dem Ammoniumhydroxid des 3,6-Dimethyl-pyridazins führte zur Bildung von Bis-[3-methyl-pyridazinyl(6)]-dimethylaether und 1,2-Bis[3'-methyl-pyridazinyl(6')]-aethylen.

Tetraaza-[2.2]paracyclophane bilden sich weder in der Pyrimidin- noch in der Pyridazinreihe.

Im Rahmen einer projektierten photochemischen Synthese von [2.2](2,5)Pyrimidinophanen wird ein Weg zur Darstellung vom Pyrimidin-2,5-dicarbonsäure ausgearbeitet. Dabei gelingt die Synthese von fünf Styrylpyrimidinen.

Die Strukturaufklärung einer grossen Zahl neuer Diazinderivate durch NMR-Spektroskopie und zum Teil durch Hochauflösung der Massenspektren wird beschrieben.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 C.J. Brown und A.C. Farthing, Nature 164 (1949) 915

2 L.A. Errede und J.P. Cassidy, J.Amer.Chem.Soc. 82 (1960) 3653

3 D.J. Cram und H. Steinberg, J.Amer.Chem.Soc. 73 (1951) 5702

4 H.E. Winberg, F.S. Fawcelt, W.E. Mockel und C.W. Theobald, J.Amer.Chem.Soc. 82 (1960) 1428

5 G.W. Brown und F. Sondheimer, J.Amer.Chem.Soc. 89 (1967) 7116

6 D.T. Longone und C.L. Warren, J.Amer.Chem.Soc. 84 (1962) 1507

7 F.H. Covitz, J.Amer.Chem.Soc. 89 (1967) 5403

8 U.S.Patent Nr. 3,616,314 (26. Okt. 1971)

9 H. Hopf, Angew. Chem. 84 (1972) 471

10 L.A. Errede und M. Szwarc, Quart.Revs. 12 (1958) 301

11 U.S.Patent Nr. 2,757,146 (31. Juli 1956)

12 Org. Synth. 42 (1962) 83

13 D.T. Longone und L.H. Simanyi, J.Org.Chem. 29 (1964) 3245

14 R. Filler und F.N. Miller, Chem.and Ind. 1965 767

15 D.J. Cram, C.K. Dalton und G.R. Knox, J.Amer.Chem. Soc. 85 (1963) 1088

16 J.M. McBride, Ph.M. Keehn und H.H. Wassermann, Tetrahedron Lett. 47 (1969) 4147

17 D.T. Longone und H.S. Chow, J.Amer.Chem.Soc. 86 (1964) 3898

18 T. Otsubo et al., Chem.Comm. 1971 678

19 T. Otsubo et al., Tetrahedron Lett. 29 (1972) 2927

20 T. Otsubo et al., Tetrahedron Lett. 50 (1971) 4803

21 M. Nakazaki et al., Tetrahedron Lett. 1971 (4) 341

22 S. Mizogami et al., Tetrahedron Lett. 1971 (29) 2791

23 Brit. Pat. 807.196 (27.April 1956)

24 J. Bruhin und W. Jenny, Chimia 25 (1971) 238

25 J. Bruhin und W. Jenny, Chimia 25 (1971) 308

26 J. Bruhin und W. Jenny, Chimia 26 (1972) 420

27 E. Heilbronner und H. Bock, Das HMO-Modell und seine Anwendung, Band III, S. 107, (Verlag Chemie, 1970)

28 J. Levisalles und P. Baranger, Comptes rendus 242 (1956) 1336

29 M.S. Schechter, N. Green und F.B. La Forge J.Amer.Chem.Soc. 71 (1949) 3171

30 Henze, Z. Physiol. Chem. 232 (1935) 117

31 C.G. Overberger, N.R. Byrd und R.B. Mesrobian J.Amer.Chem.Soc. 78 (1956) 1961

32 T. Jtai und S. Sako, Chem.Pharm.Bull. 9 (1961) 149

33 C.F. Koelsch, W.H. Gumprecht, J.Org.Chem. 23 (1958) 1603

34 B. Klein und J. Berkowitz, J.Amer.Chem.Soc. 81 (1959) 5160

35 V. Boeckelheide und W.J. Linn, J.Amer.Chem.Soc. 76 (1954) 1286

36 M. Asai, Yakugaku Zasshi 79 (1959) 1273

37 H. Igeta, T. Tsuchiya, C. Okuda und H. Yokogawa, Chem.Pharm.Bull. 18 (1970) 1340

38 S. Sako, Chem.Pharm.Bull. 11 (1963) 337

39 S. Sako, Chem.Pharm.Bull. 11 (1963) 338

40 J.F. Vozza, J.Org.Chem. 27 (1962) 3856

41 S.J. Weininger und E.R. Thornton, J.Amer.Chem.Soc. 89 (1967) 2050

42 J.J. Bowie et al., Aust.J.Chem. 20 (1967) 2677

43 J. Heiss und K.P. Zeller, Tetrahedron Lett. 57 (1968) 5969

44 H. Ogura und S. Sugimoto, J. Heterocycl.Chem. 8 (1971) 391

45 W. Baker et al., J.Chem.Soc. 1958 3599

46 H. Bredereck, H. Herlinger und E.H. Schweizer, Chem.Ber. 93 (1960) 1209

47 Brit. Pat. 945.536 (18. April 1962)

48 Wagner, Chem.Ber. 104 (1971) 2975

49 Jutz, Chem.Ber. 102 (1969) 2313

50 Taylor, J.Amer.Chem.Soc. 82 , 3138 (1960)

51 H.R. Henze, W.J. Clegg und C.W. Smart, J.Org.Chem. 17 (1952) 1320

52 N. Whittaker, J.Chem.Soc. 1950, 1568

53 Z. Arnold, Coll.Czech.Chem.Comm. 23 (1958) 452

54 E. Ochiai, M. Ishikawa und S. Zai-Ren, J.Pharm.Soc. Japan 67, 34 (1947)

55 E. Ochiai und H. Yamanaka, Pharm.Bull. (Japan) 3 (1955) 175

56 R.H. Wiley und S.C. Slaymaker, J.Amer.Chem.Soc. 79 (1957) 2233

57 D.J. Brown, The Pyrimidines, Bd. 1, S. 128 (1962)

58 H. Andersag und K. Westphal, Chem.Ber. 70 (1937) 2035

59 W. Wislicenius, E. Böklen und F. Reuthe, Liebigs Ann. Chem. 363 (1908) 347

60 A. Schellenberger, W. Rödel und H. Rödel, Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem. 339 (1964) 122

61 J. Bruhin und W. Jenny, Tetrahedron Lett.,im Druck

62 W.B. Lutz, S. Lazarus, S. Klutchko und R.I. Meltzer, J.Org.Chem. 29 (1964) 415

63 R.A. Pages und P.E. Spoerri, J.Org.Chem. 28 (1963) 1702

64 A. Hirschberg und P.E. Spoerri, J.Org.Chem. 26 (1961) 2356

65 L.H. Klemm, W.O. Johnson und D.V. White, J.Heterocycl.Chem. 9 (1972) 843

66 D.J. Brown, The Pyrimidines, Bd. 1, 126 ff

67 Budesinsky, Coll.Czech.Chem.Comm. 14 (1949) 223

68 J.F.W. McOmie und I.M. White, J.Chem.Soc. 1963 3129

69 A. Holland, Chem. and Ind. 1954, 786

70 H.H. Perkampus und Th. Bluhm, Tetrahedron 28 (1972) 2105

71 Dey, Ross, Chem.Zentralblatt 1925 II, 1763

72 J.A.T. Beard und A.R. Katritzky, Rec.Trav.Chim. 78 (1959) 592

73 F. Zymalkowski und E. Reimann, Arch.Pharm. 299 (1966) 362

74 H.I.X. Mager und W. Berends, Rec.Trav.Chim. 77 (1958) 827

75 M. Cenker et al., Ind.Eng.Chem.Prod.Res.Develop. 3 (1964) 11

76 Organikum, S. 358 (VEB-Verlag, Berlin, 1968)

77 S. Gabriel und G. Pinkus, Chem.Ber. 26 (1893) 2197

78 B. Klein, J. Berkowitz und N.E. Hetman, J.Org.Chem. 26 (1961) 126

79 A.F. Bramwell et al., J.C.S. Perkin I 16 (1972) 2004

80 A.F. Bramwell und R.D. Wells, Tetrahedron 28 (1971) 4155

81 P. Hamm und W.V. Philipsborn, Helv.Chim.Acta 54 (1971) 2363

C U R R I C U L U M V I T A E

Am 24. Januar 1945 wurde ich als Sohn des Johann und der Grete Gut-Fluri geboren. Die Primarschule besuchte ich in Guntalingen und in Waltalingen. Nach zwei Jahren Sekundarschule im benachbarten Stammheim trat ich im Frühjahr 1959 ins Gymnasium Winterthur ein, wo ich nach viereinhalb Jahren im Herbst 1963 die Maturitätsprüfung Typus A bestand. Im gleichen Herbst wurde ich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Zürich immatrikuliert und studierte im Hauptfach Chemie und in den Nebenfächern Physik, Botanik und Mathematik. Nach vier Studiensemestern wechselte ich im Frühjahr 1967 an die Universität Bern. Die Nebenfächer schloss ich im Februar 1969 (Physik) und im Juli 1969 (Botanik, mikrobiologische Richtung) ab. Das Lizentiat erwarb ich im November 1970. Nach drei Monaten wissenschaftlicher Tätigkeit bei Prof. Dr. H. Schaltegger begann ich im April 1971 unter der Leitung von Prof. Dr. W. Jenny mit der Bearbeitung der vorliegenden Dissertation.